

Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruracil v prvej línii metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých

Hodnotenie zdravotníckej technológie

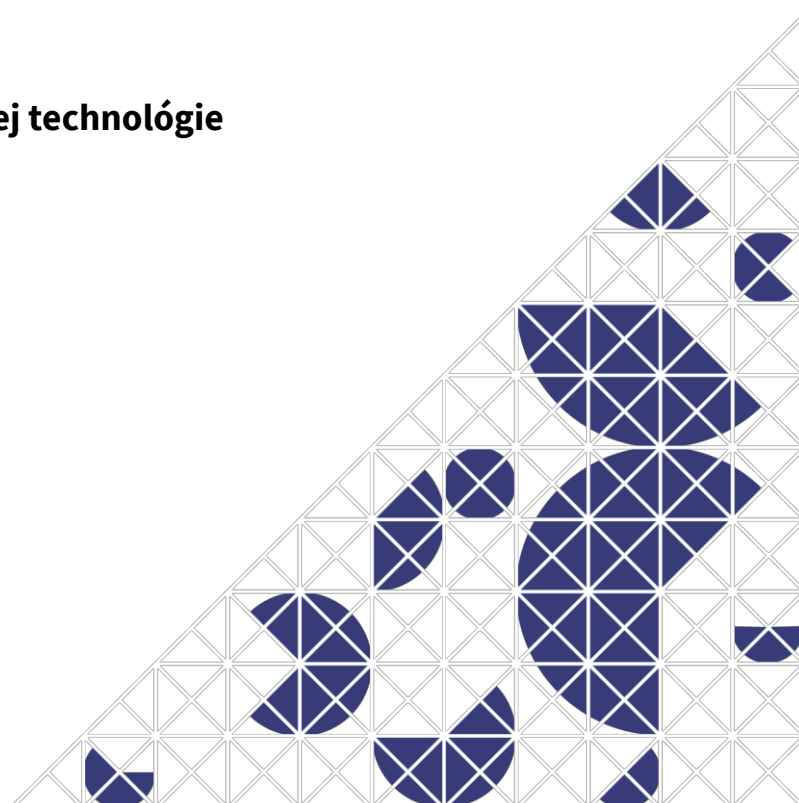
Číslo žiadosti:
26951

ATC skupina:
L01FF02 (L01XC18)

ŠÚKL kód:
0975C

Publikované dňa:
28.04.2023

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 28 /2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	8
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Kritériá pre zahrnutie.....	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky.....	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	15
3. Úvod	17
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	17
3.2. Opis a vlastnosti technológie	22
4. Hodnotenie klinického prínosu	27
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	27
4.2. Klinická účinnosť.....	28
4.3. Bezpečnosť.....	34
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu.....	36
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	40
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	40
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	40
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	58
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	64
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	65
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	65
6.2. Základný scenár predložený DR	65
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	67
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	71
7.1. Etická analýza	71
7.2. Organizačné aspekty.....	72
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	72
7.4. Právne aspekty.....	73
8. Zdroje	75
9. Apendix	79
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	79
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	84
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	86
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	90
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	90
9.6. Validita klinických štúdií.....	93

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – kritériá pre zaradenie do hodnotenia	11
Tabuľka 2: Odporúčaná liečba podľa EHNS-ESMO-ESTRO postupov z roku 2020, pacienti s R/M alebo neresekovateľným HNSCC okrem NPC.....	20
Tabuľka 3: Zastúpenie liečebných režimov v prvej línii liečby HNSCC na Slovensku podľa DR.....	21
Tabuľka 4: Zastúpenie jednotlivých liečiv terapeutického mixu podľa DR	25
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	28

Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií zahrnutých v základnom scenári NMA.....	29
Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA	31
Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-048 v ukazovateli mortalita v populácii pacientov s expresiou PD-L1 CPS ≥ 1	31
Tabuľka 9: Výsledky pre OS pre podskupinu pacientov s CPS ≥ 1 z analýzy s časovo premenlivými HR; plná sieť NMA	32
Tabuľka 10: Výsledky pre OS pre podskupinu pacientov s CPS ≥ 1 z analýzy s časovo premenlivými HR; plná sieť NMA	32
Tabuľka 11: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-048 v ukazovateli PFS v populácii pacientov s expresiou PD-L1 CPS ≥ 1	33
Tabuľka 12: Výsledky pre PFS pre podskupinu pacientov s CPS ≥ 1 z analýzy s časovo premenlivými HR; plná sieť NMA	33
Tabuľka 13: Výsledky pre PFS pre podskupinu pacientov s CPS ≥ 1 z analýzy s časovo premenlivými HR; plná sieť NMA	34
Tabuľka 14: Vstupné charakteristiky pacientov vo farmako-ekonomickom modeli	41
Tabuľka 15: Vstupné údaje frakčného polynomického modelu pre OS, PEM v monoterapii, podskupina CPS ≥ 1 ..	43
Tabuľka 16: Vstupné údaje frakčného polynomického modelu pre OS, PEM v kombinovanej terapii, podskupina CPS ≥ 1	43
Tabuľka 17: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre PEM v monoterapii a komparátor CECH.....	43
Tabuľka 18: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre PEM v kombinovanej terapii a komparátor CECH.....	43
Tabuľka 19: Porovnanie percentuálnej miery OS na základe dát zo štúdie KEYNOTE-048 pri mediáne sledovania 69 mesiacov a miery OS odhadovaného parametrizáciou v jednotlivých časových bodoch. Údaje pre monoterapiu.	46
Tabuľka 20: Porovnanie percentuálnej miery OS na základe dát zo štúdie KEYNOTE-048 pri mediáne sledovania 69 mesiacov a miery OS odhadovaného parametrizáciou v jednotlivých časových bodoch. Údaje pre kombinovanú terapiu.....	46
Tabuľka 21: Vstupné údaje frakčného polynomického modelu pre PFS, PEM v monoterapii, podskupina CPS ≥ 1 .	47
Tabuľka 22: Vstupné údaje frakčného polynomického modelu pre PFS, PEM v kombinovanej terapii, podskupina CPS ≥ 1	47
Tabuľka 23: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre PEM v monoterapii a komparátor CECH	47
Tabuľka 24: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre PEM v kombinovanej terapii a komparátor CECH	47
Tabuľka 25: Prehľad kvality života podľa stavu.....	51
Tabuľka 26: Započítanie disutilít v čase pred smrťou	51
Tabuľka 27: Náklady na liečivá podľa ZKL 03/2023	52
Tabuľka 28: Prehľad dávkovania jednotlivých liečiv, ktoré sú súčasťou intervencie a relevantných komparátorov	52
Tabuľka 29: Prehľad nákladov použitých v modeli na jednotlivé liečivá, vychádzajú z priemerných hodnôt povrchu tela pacientov	53
Tabuľka 30: Percentuálne zastúpenie pacientov s R/M HNSCC na jednotlivých typoch 2. línie liečby na základe prieskumu	55
Tabuľka 31: Prevážené zastúpenie 2. línie liečby použité v modeli	55
Tabuľka 32: Ostatné náklady na zdravotnú starostlivosť uvažované DR	56
Tabuľka 33: Výsledky základného scenára predloženého DR po Výzve č. 2 v monoterapii PEM	59
Tabuľka 34: Výsledky základného scenára predloženého DR po Výzve č. 2 v kombinovanej terapii PEM.....	60
Tabuľka 35: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO v monoterapii PEM.....	62
Tabuľka 36: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO v kombinovanej terapii PEM	63
Tabuľka 37: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	64
Tabuľka 38: Predpokladaný počet novo liečených pacientov liekom Keytruda podľa DR	66
Tabuľka 39: Zastúpenie liečebných režimov v prvej línii liečby HNSCC na Slovensku (bez zaradenie lieku Keytruda)	66
Tabuľka 40: Výpočet priemerných nákladov na mesiac liečby v ramene CETU + CHE	66
Tabuľka 41: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	67
Tabuľka 42: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	67
Tabuľka 43: Predpokladaný počet liečených pacientov PEM v indikácii 1. línie HNSCC v ČR	68
Tabuľka 44: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, zaradenie v ZKL 09/2023	69
Tabuľka 45: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, zaradenie do ZKL 09/2023 ..	70

Tabuľka 46: Výzva na opravu č. 1 - komunikácia s DR	90
Tabuľka 47: Výzva na opravu č. 2 - komunikácia s DR	91
Tabuľka 48: Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia elektronickou poštou)	91
Tabuľka 49: Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia elektronickou poštou)	92
Tabuľka 50: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu NMA, ktorá bola predložená DR.....	93

Obrázky

Obrázok 1: Prehľad štúdií zahrnutých v NMA v plnej sieti	30
Obrázok 2: Nežiadúce účinky v klinickej štúdií KEYNOTE-048	36
Obrázok 3: Prehľad parametrizácií OS v ramene PEMO	44
Obrázok 4: Prehľad parametrizácií OS v ramene PECH.....	44
Obrázok 5: Prehľad parametrizácií OS v ramene CECH ako komparátor monoterapie PEMO	45
Obrázok 6: Prehľad parametrizácií OS v ramene CECH ako komparátor kombinovanej terapie PECH	45
Obrázok 7: Prehľad parametrizácií PFS v ramene PEMO.....	48
Obrázok 8: Prehľad parametrizácií PFS v ramene PECH	48
Obrázok 9: Prehľad parametrizácií PFS v ramene CECH ako komparátor monoterapie PEMO.....	49
Obrázok 10: Prehľad parametrizácií PFS v ramene CECH ako komparátor kombinovanej terapie PECH	49

Použité skratky

2IA	Second Interim Analysis - druhá čiastková analýza
5-FU	5-fluóruracil
AE	Adverse Events – nežiadúce udalosti
AIC	Akaike Information Criteria
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase – kináza anaplastického lymfómu
AUC	Area Under the Curve – plocha pod krivkou
BIC	Bayesian Information Criteria
BSA	Body Surface Area - povrch tela pacienta
BSC	Best Supporting Care – najlepšia podporná liečba
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CECH	Intervencia cetuximab, platina, 5-fluóruracil
CETU	Cetuximab
cHL	Classic Hodgkin Lymphoma – klasický Hodgkinov lymfóm
CI	Confidence Interval – interval spoľahlivosti
CPS	Combined Proportion Score – kombinované pozitívne skóre
CPT	Cisplatina
CRC	Colorectal Cancer – kolorektálny karcinóm
CrI	Credible Interval
CT	Computed Tomography – počítačová tomografia
dMMR	Mismatch Repair Deficient – deficit opravy chybné spárovaných báz
DOI	Depth Of Invasion - hĺbka zasiahnutia
DOTX	docetaxel
DR	Držiteľ registrácie
EBV	Epstein-Barr virus - vírus Epstein-Barrovej
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group – Východná kooperatívna onkologická skupina
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor – receptor epidemického rastového faktora
EHNS	European Head and Neck Society - Európska spoločnosť pre neoplastické ochorenia hlavy a krku

EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
ENE	Extracapsular Nodal Extension - extrakapsulárne šírenie nádoru lymfatických uzlín
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ERG	Evidence Review Group
ESMO	European Society for Medical Oncology – Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu European Society for Radiotherapy and Oncology - Európska spoločnosť pre rádioterapiu a onkológiu
ESTRO	
EUnetHTA	European Net of HTA Agencies
FA	Finálna analýza
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FU	Fluóruracil
GFR	Glomerular Filtration Rate – glomerulárna filtrácia
GFR	glomerulárna filtrácia
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – ľudský epidermálny rastový faktor 2
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma – rakovina hlavy a krku zo skvamózných buniek
HPV	Human Papillomavirus - ľudský papilomavírus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life - kvalita života v súvislosti so zdravím
HTA	Health Technology Assessment – hodnotenie zdravotníckych technológií
CHE	chemoterapia
ICUR	Incremental Cost-Utility Ratio
IQR	Interquartil Range - stredný rozptyl
ISPOR	The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research
ITT	Intention To Treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
K-M	Kaplan-Meier
KPT	karboplatina
LSM	least squares mean
LSM	Least Squares Mean – priemer zistený metódou najmenších štvorcov
M	metastázy, metastatický
MeSH	Medical Subject Heading – nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb 10. revízia
MRI	Magnetic Resonance Imaging – zobrazovanie magnetickou resonanciou
MSI-H	Microsatellite Instability-High – vysoká mikrosatelitová nestabilita
MTX	Metotrexát
N	Nodes - lymfatické uzliny National Comprehensive Cancer Network – Národná (americká) sieť združujúca najdôležitejšie onkologické pracoviská
NCCN	
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Network Meta Analysis – sieťová metaanalýza
NPC	Nasopharyngeal Carcinoma - karcinóm nazofaryngu
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma – nemalobunkový karcinóm pľúc

OS	Overall Survival – celkové prežívanie
PATX	Paklitaxel
PD	Progressed disease – po progresii ochorenia
PD-1	Receptor programovej bunkovej smrti 1
PD-L1	Ligand receptoru programovej bunkovej smrti 1
PD-L2	Ligand receptoru programovej bunkovej smrti 2
PECH	Intervencia pembrolizumab v kombinácii s platinou a 5-fluóruracilom
PEM	Pembrolizumab
PEMM	pembrolizumab použitý v monoterapii
PEMO	pembrolizumab použitý v monoterapii
PET	Positron Emission Tomography – pozitronová emisná tomografia
PF	Progression-free – pred progresiou ochorenia
PFS	Progression-free survival – prežívanie bez progresie ochorenia
PICO	Population Intervention Control Outcomes – populácia, intervencia, komparátor, výsledky
PLA	Placebo
PS	Performance Status - hodnota telesnej výkonnosti
PSM	Partition Survival Model – model rozdeleného prežívania
PT	Platina
QALY	Quality-Adjusted Life Year
R	Rekurentný
R/M	Neresekovateľný rekurentný a/alebo metastatický
RCC	Renal Cell Carcinoma – karcinóm renálnych buniek
RCTs	Randomised Controlled Trials – randomizované kontrolované štúdie
RECIST	The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – kritéria hodnotenia odpovede solídnych nádorov
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – kritériá na posúdenie odpovede pevných nádorov na liečbu
RNA	Ribonukleová kyselina
RT	Rádioterapia
SPC	Summary of Product Characteristic – súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Štátni ústav pro kontrolu léčiv
ŠDTP	Štandardné preventívne, diagnostické a terapeutické postupy
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
T	Tumor
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer – trojnásobne negatívny karcinóm prsníka
ToT	Time on Treatment – čas na liečbe
TPS	Tumor Proportion Score - nádorové proporčné skóre
TSH	Tyreotropný hormón
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
ÚZS	Ústavná zdravotná starostlivosť
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa / zdravotné poistenie

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. o Národnej inštitúcii pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Keytruda** v indikácii monoterapia alebo kombinácia s chemoterapiou obsahujúcou platínu (PT) a 5-fluóruracil (5-FU) ako liečba prvej línie metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 , **pokiaľ držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne:**
- ■■■■ € za balenie lieku Keytruda použitého v monoterapii, čo znamená zľavu ■■■■ %,
- ■■■■ € za balenie lieku Keytruda použitého v kombinácii s PT a 5-FU, čo znamená zľavu ■■■■ % oproti úhrade lieku Keytruda v ZKL vo výške 2 877,62 eur.

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o dve vety:

- „Liečba nie je hrazená u pacientov s karcinómom nazofaryngu.“ a
- „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0-1.“

Odôvodnenie

- Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku (HNSCC) sa vytvára z buniek dlaždicového epitelu na povrchu horného a dolného dýchacieho traktu (pery, jazyk, ústna dutina, hltan, hrtan, hlasivky), alebo v nose a prínosových dutinách. Z povahy umiestnenia karcinómu na hlave a krku je ochorenie pre pacientov veľmi stigmatizujúce. Výsledok chirurgického odstránenia nemusí byť pre pacienta prijateľný z funkčného či estetického hľadiska. Klinickí odborníci na Slovensku by ocenili možnosť modernej liečby podľa medzinárodných štandardov, vrátane možnosti použiť liečivo v monoterapii, bez nutnosti podávania chemoterapie.
- **Navrhujeme zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia tak, aby liečba nebola hrazená u pacientov s karcinómom nazofaryngu.** Podľa čisto anatomicke-topografickej klasifikácie sa karcinóm nazofaryngu radí medzi karcinómy hlavy a krku. Jedná sa však o inú nozologickú jednotku a má vlastné ESMO odporúčania, ktoré sa líšia od odporúčaní relevantných pre toto hodnotenie. Klinický účinok pembrolizumabu (PEM) nebol preukazovaný u pacientov s karcinómom nazofaryngu. Tieto skutočnosti boli konzultované a potvrdené klinickými odborníkmi. NIHO odporúča explicitne vylúčiť z úhrady pacientov s karcinómom nazofaryngu, aby sa predišlo budúcim nedorozumeniam plynúcim z aplikácie čisto výrokovej logiky indikačného obmedzenia bez jeho medicínskeho kontextu (napríklad právnymi autoritami).

NIHO navrhuje **zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Keytruda sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdiu KEYNOTE-048 boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1. V ČR je PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii, čo je v súlade so zaužívanou praxou českého SÚKL.

- **Liečba pembrolizumabom** v monoterapii (PEMO) aj v kombinovanej terapii s PT a 5-FU (PECH) **preukázala v štúdiu KEYNOTE-048 v podskupine pacientov s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 1 štatisticky významný prínos v celkovom prežívaní pacientov oproti režimu cetuximab v kombinácii s PT a 5-FU (CECH).**

Pri mediáne sledovania 45 mesiacov dosiahli pacienti medián celkového prežívania (OS, z angl. overall survival) v ramene PEMO 12,3 mesiacov (95 % CI 10,8 – 14,8) a ramene CECH 10,4 mesiacov (9,0 – 11,7), OS HR = 0,74 (95 % CI 0,61 – 0,89; p = 0,0008). Medián OS v kombinovanej terapii predstavoval pre PECH 13,6 mesiacov (95 % CI 10,7 – 15,5) a pre CECH 10,6 mesiacov (9,1 – 11,7), OS HR = 0,64 (0,53 – 0,78; p = 0,00001). V analýze s mediánom sledovania 69 mesiacov predstavovala 5-ročná miera OS pre PEMO 15,4 % a pre CECH 5,5 %, v kombinovanej terapii pre PECH 18,2 % a pre CECH 4,3 %. Prínos v prežívaní bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival) nebol v štúdiu KEYNOTE-048 dokázaný.

Aktualizované nepriame porovnanie (doplnené dáta z 5-ročného sledovania zo štúdie KEYNOTE-048) v analýze časovo premenlivých HR preukázalo ■■■■

výsledky CPT + PATX pre PFS neboli reportované.

Nebol zistený klinicky významný rozdiel v kvalite života v ramene PEMO alebo PECH oproti režimu CECH.

Bezpečnostný profil PEMO bol priaznivejší oproti CECH, v prípade PECH bol bezpečnostný profil v porovnaní s CECH podobný.

- **V NIHO nastavení Keytruda použitá v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou na báze PT a 5-FU pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

NIHO hodnotilo aktualizovaný ekonomický model pri 69-mesačnom mediáne sledovania pacientov v štúdiu KEYNOTE-048. PEMO je v základnom scenári predloženom DR nákladovo neefektívny voči PT s ICUR [redacted] eur / 1 QALY. PECH je nákladovo neefektívny voči PT s ICUR [redacted] eur / 1 QALY. Pre splnenie nákladovej efektívnosti voči PT by DR už v základnom scenári musel poskytnúť pre PEM v monoterapii zľavu [redacted] % a pre PEM v kombinovanej terapii zľavu [redacted] % oproti úhrade lieku Keytruda v ZKL. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Na základe NIHO hodnotenia dosahuje PEM **v monoterapii** (PEMO) ICUR voči PT vo výške **103,7 -tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / 1 QALY. **PEM v kombinácii s PT a 5-FU** (PECH) dosahuje ICUR voči PT vo výške **91,6-tisíc eur / 1 QALY**.

Aby bol liek Keytruda nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z môže byť výška ÚZP za jedno balenie lieku Keytruda použitého v prvej línii u pacientov s metastatickým alebo neresekovateľným rekurentným HNSCC s expresiou PD-L1 s hodnotou CPS \geq 1:

- v monoterapii maximálne vo výške [redacted] € za balenie, čo znamená zľavu [redacted] % oproti úhrade lieku Keytruda v ZKL vo výške 2 877,62 eur,
- v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou PT a 5-FU maximálne vo výške [redacted] € za balenie, čo znamená zľavu [redacted] % oproti úhrade lieku Keytruda v ZKL vo výške 2 877,62 eur.
- V prípade dohodnutia minimálnej zľavy, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Keytruda (použitý v monoterapii aj v kombinácii s chemoterapiou na báze PT a 5-FU v hodnotenej indikácii) v tretí rok od kategorizácie vo výške [redacted] eur a čistý dopad vo výške [redacted] eur. Dopad na rozpočet je spojený s veľkou neistotou, ktorá spočíva v odhade počtu pacientov a penetrácie trhu.

Poznámka

- Kritéria nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny	28.10.2022 (deň podania žiadosti na portál kategorizácie)
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	29.10.2022
Zverejnenie projektového protokolu	10.1.2023
Prerušenie konania č.1	8.2.2023 – 9.3.2023 (Dňa 7.2.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 1 na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 9.3.2023)
Prerušenie konania č.2	24.3.2023 – 17.4.2023 (Dňa 23.3.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 1 na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 17.4.2023)
Vydanie odporúčania	28.4.2023
Celkové trvanie hodnotenia	127 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť pembrolizumabu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa pembrolizumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva pembrolizumab?

1.2. Kritériá pre zahrnutie

Kritériá pre zahrnutie relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s metastatickým alebo neresekovateľným rekurentným skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku • MKCH-10^A: C00-C14, C32 • MeSH^B: Squamous Cell Carcinoma, Head and Neck <p>Populácia podľa EMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • V monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruracil indikovaná ako liečba prvej línie metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou CPS \geq 1. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruracil (5-FU) indikovaná ako liečba prvej línie metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou CPS \geq 1, maximálne po dobu 24 mesiacov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Pembrolizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1), ktorý je negatívnym regulátorom aktivity T-buniek imunitného systému. Ligandy receptoru (PD-L1, PD-L2) môžu byť exprimované aj nádorovými bunkami. Pembrolizumab má blokať interakciu receptorov s ligandami, čím má zosilňovať T-bunkové odpovede vrátane protinádorových odpovedí. • Odporúčaná dávka je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. DR predpokladá dávku 200 mg každé 3 týždne. <p>Karboplatina/cisplatina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podporné chemoterapie na báze platiny patriace medzi cytostatiká. Inhibujú syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb, čo vedie k inhibícii replikácie a bunkovej smrti.

^A Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

^B MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<ul style="list-style-type: none"> • Odporúčaná dávka je cisplatinu je 50 – 120 mg/m² i.v. každé 3 – 4 týždne, DR predpokladá dávku 100 mg/m² i.v. každé 3 týždne. • Odporúčaná dávka karboplatiny je 400 mg/m² i.v. ako jednorázová intravenózna dávka, alebo dávka vypočítaná cez Calvertov vzorec: Dávka (mg) = cieľová AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]. DR predpokladá dávku 500 mg každé 3 týždne. <p>5-fluóuracil</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analóg uracilu, komponentu RNA, ktorý pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit a zasahuje do syntézy DNA. • Odporúčaná dávka je 600 – 1200 mg/m² i.v. denne po dobu niekoľkých dní s cyklickým opakovaním. DR predpokladá dávku 1000 mg/m² počas dní 1 – 4 každé 3 týždne. <p>MeSH: pembrolizumab, carboplatin, cisplatin, fluorouracil</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Liečivá používané v monoterapii alebo v kombináciách:</p> <p>Karboplatina/cisplatina</p> <ul style="list-style-type: none"> • DR predpokladá pri cisplatine ako komparátor dávku 75 mg/m² každé 3 týždne. <p>5-fluóuracil</p> <p>Cetuximab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protilátka proti receptoru epidermálneho rastového faktora (EGFR), blokuje naviazanie endogénnych ligandov EGFR, môže viesť k down-regulácii EGFR a nasmeruje cytotoxické bunky imunitného systému na nádorové bunky exprimujúce EGFR • Odporúčaná začiatková dávka je 400 mg/m² i.v., všetky následné týždenné dávky sú 250 mg/m² i.v. každý týždeň. DR predpokladá rovnaké dávkovanie. <p>Paklitaxel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antineoplastická látka, ktorá podporuje zabudovanie tubulínu do stabilných mikrotubulov, čím inhibuje normálnu dynamickú reorganizáciu mikrotubulárnej siete, ktorá je základom pre vitálnu interfázu a mitotické bunkové funkcie. • Odporúčaná dávka pre paklitaxel je najčastejšie 175 mg/m² i.v. každé 3 týždne, DR predpokladá rovnakú dávku. <p>MeSH: carboplatin, cisplatin, fluorouracil, cetuximab, paclitaxel</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival) – celkové prežívanie <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival) – prežívanie do progresie <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EORTC QLQ-C30^c a dotazník EORTC QLQ-H&N35^d.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:

^c EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire). Dotazník má 30 otázok.

^d EORTC QLQ-H&N35 = dotazník EORTC určený pre pacientov s rakovinou hlavy a krku. Dotazník hodnotí bolesť, preháňanie, reč, jedenie, sociálny kontakt a sexualitu. Dotazník má 35 otázok.

	<p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich</p> <p>ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHNS-ESMO-ESTRO, ESMO-EURACAN a odporúčania UpToDate
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE^E).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

^E National Institute for Health and Care Excellence

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 4.1.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 10.1.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia, pre ktorú sú v súčasnosti dostupné výsledky.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (NK) a kontrolované druhým (MS).

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 10.1.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli 12.1.2023 oslovení hlavný odborník a krajskí odborníci Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre klinickú onkológiu. Do hodnotenia sa zapojili traja z odborníkov^F.

V rámci prvotného kontaktu sme 9.1.2023 oslovili 2 patientske organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine) a patientsku alianciu Nie rakovine, projektový protokol bol osloveným poslaný 12.1.2023. Do hodnotenia sa zapojila aliancia Nie rakovine.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo

^F Z dôvodu anonymizovania konkrétnych odborníkov vo verejnej časti hodnotenia používame pre všetkých zástupný mužský rod „odborník, odborníci“

najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrađeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1, 2, 3, 4]

Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku (HNSCC z angl. head and neck squamous cell carcinoma) je nádorové ochorenie, ktoré sa vytvára z buniek dlaždicového epitelu na povrchu horného a dolného dýchacieho traktu (pery, jazyk, ústna dutina, hltan, hrtan, hlasivky), alebo v nose a prínosových dutinách. Predstavuje viac ako 90 % prípadov karcinómu hlavy a krku. Približne 50 % pacientom po primárnej liečbe lokálne pokročilého HNSCC sa ochorenie vráti (rekurentný karcinóm), pričom postihnuté môže byť pôvodné miesto alebo vzdialené orgány (metastázovanie ochorenia).

Pre rekurentný a/alebo metastatický (R/M) HNSCC sa určuje expresia ligandu programovej bunkovej smrti 1 (PD-L1) nádorovými bunkami. Pozitívne CPS skóre ≥ 1 znamená predpoklad účinku anti-PD-1 protilátok a pomáha určiť stratégiu terapie v 1. línii liečby.

Z povahy umiestnenia karcinómu na hlave a krku môže nádor zasahovať do orgánov a štruktúr, ktoré sú ťažko dostupné, alebo výsledok chirurgického odstránenia nemusí byť pre pacienta prijateľný z funkčného či estetického hľadiska, vtedy hovoríme o neresekovateľnom karcinóme.

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1, 5]

Muži sú HNSCC postihnutí 2 až 4-krát častejšie ako ženy. Za približne 75 – 85 % prípadov HNSCC je zodpovedné používanie tabaku (najmä aktívne fajčenie, s vyšším rizikom pri včasnom začiatku a dlhodobom trvaní, ale aj žuvanie a šnupanie tabaku) a užívanie alkoholu. Druhou najčastejšou príčinou je infekcia ľudským papilomavírusom (HPV) s postihnutím najmä orofarynxu. Proti karcinogénnym kmeňom HPV-16 a HPV-18, najčastejšie zodpovedným za HNSCC, je dostupné očkovanie.

Ďalšími rizikovými faktormi sú infekcie (okrem HPV sa preukázala súvislosť s HNSCC aj pri Epstein-Barrovej víruse (EBV), hepatitíde C a HIV), vystavenie rádiácii, dlhodobá imunosupresia, žuvanie betelu, fajčenie ópia, nedostatočná výživa, zlá hygiena ústnej dutiny. Medzi vzácne vrodené príčiny HNSCC patrí Fanconiho anémia, Bloomov syndróm, Li-Fraumeniho syndróm, ataxia telangiektázia, vrodená dyskeratóza.

Rizikom návratu ochorenia na pôvodné miesto je vyššie štádium nádoru pri operácii, pozitívny nález na okrajoch po resekcii, lymfovaskulárne rozšírenie.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200) [2, 3, 6]

HNSCC patrí celosvetovo medzi siedmy najčastejší typ rakoviny. Priemerný vek pri diagnóze v prípade HNSCC nevirálneho pôvodu je 61 rokov, v prípade HNSCC s vírusovým pôvodom bývajú diagnostikovaní už mladší pacienti. Napriek viditeľným prekanceróznym zmenám na tkanivách ako dysplázia je väčšina pacientov diagnostikovaná až v neskoršom štádiu HNSCC. Relatívne 5-ročné prežívanie predstavuje 61 %, 49 %, 41 % a 25 % pre karcinómy laryngu, ústnej dutiny, orofaryngu a hypofaryngu zo skvamózných buniek. V prípade R/M HNSCC je prognóza mediánu prežitia 6 – 15 mesiacov v závislosti od pacienta a pridružených ochorení.

Prvými symptómami HNSCC býva bolesť, pocit cudzieho telesa, nehojace sa lézie, biele alebo červené bodky na sliznici, opuchy a viditeľné zväčšenie tkaniva, sťažené prehĺtanie (dysfágia), zachrípnutie. U pacientov s HNSCC môže byť prítomná bolesť ucha (otalgia), čo súvisí s prepojením hlavových nervov na vonkajšie a stredné ucho. Symptómy HNSCC sa líšia podľa miesta postihnutia:

- Nádory ústnej dutiny - bolesť, nehojace sa vredy, krvácanie, strácanie zubov, dysfágia alebo odynofágia, zle sediaca zubná protéza.
- Nádory orofaryngu - dysfágia, poruchy spánku, chrápanie, krvácanie, zdurenie na krku (často prítomné u pacientov s HPV pozitivitou, bez ostatných typických prejavov).
- Nádory hypofaryngu – pacienti ostávajú dlho asymptomatickí.
- Nádory nazofaryngu - zdurenie na krku u väčšiny pacientov. V dôsledku primárneho tumoru môže nastať strata sluchu alebo tinitus, nazálna obštrukcia.
- Nádory laryngu - v oblasti hlasiviek zo začiatku chrapot, neskôr dysfágia, chronický kašeľ, vykašliavanie krvi, hvizdot (stidor). Nádory v supraglotickej oblasti sú často objavené neskôr a prejavujú sa prekážkou v dýchacích cestách alebo palpačnými metastázami lymfatických uzlín
- Nádory prínosových dutín – krvácanie z nosa, nazálna obštrukcia často len na jednej strane. Bolesť tváre a hlavy sú často prítomné v pokročilých štádiách v dôsledku tlaku alebo infiltrácie tumoru do nervov.

Pacientska aliancia Nie rakovine sa vyjadrila, že HNSCC je veľmi stigmatizujúca diagnóza, pacient sa takmer okamžite stáva sociálnym prípadom. Pacienti sú veľmi zúfalí, majú obavy o život a obavy pre veľkú stratu na kvalite života. Ochorenie je často viditeľné, postihnutý je vzhľad, príjem potravy či rečová schopnosť pacienta. Chirurgické zákroky môžu byť znetvorujúce. Pacienti nedokážu ďalej pracovať, v bežných situáciách môžu vyžadovať pomoc asistenta, ktorú si nemôžu dovoliť; majú obavy, že zaťažujú rodinu.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [1, 3]

Posúdenie primárneho nádoru sa vykonáva zisťovaním anamnézy, vyšetrením hlavy a krku vrátane lymfatických uzlín palpáciou, vyšetrenie vnútorných štruktúr pomocou zrkadielok alebo priamou laryngoskopiou. Podľa medzinárodných odporúčaní pozostáva diagnostika HNSCC z viacerých krokov:

- Okrem základného vyšetrenia je odporúčané aj hodnotenie telesnej výkonnosti (PS z angl. performance status), hodnotenie výživového stavu a váhy, zubné vyšetrenie, hodnotenie funkcie reči a prehĺtania a psychosociálne hodnotenie.
- Hodnotenie kompletného krvného obrazu vrátane hladiny TSH.
- Biopsia nádoru. Pre určenie diagnózy HNSCC je nutné potvrdenie z histológie.
- Patologické hodnotenie chirurgicky odobratých vzoriek posudzuje veľkosť nádoru, rast, hĺbku zasiahnutia (DOI z angl. depth of invasion), počet zasiahnutých lymfatických uzlín a ich umiestnenie, extrakapsulárne šírenie nádoru lymfatických uzlín (ENE z angl. extracapsular nodal extension), zasiahnutie priestoru v oblasti nervov (PNI z angl. perineural invasion) a zasiahnutie okrajov po resekcii nádoru.
- Zobrazovacie techniky (CT, MRI, PET) slúžia na lokalizáciu regionálnych nádorov aj vzdialených metastáz.
- Test HPV pomocou p16 imunohistochemie, v prípade positivity potvrdenie iným špecifickým testom. Malo by sa vykonať u všetkých novodiagnostikovaných pacientov s nádormi orofaryngu a pacientov s nádormi krku nejasného pôvodu.
- Vyšetrenie positivity na EBV u pacientov s nádormi lymfatických uzlín.
- Pri R/M HNSCC sa zisťuje expresia PD-L1 pomocou nádorového proporčného skóre (TPS z angl. tumor proportion score) alebo pomocou kombinovaného pozitívneho skóre (CPS z angl. combined positive score). CPS je definované ako počet PD-L1 pozitívnych buniek (nádorové bunky, lymfocyty, makrofágy) vydelený celkovým počtom nádorových buniek, vynásobené 100. TPS je definované ako počet pozitívnych nádorových buniek vydelený celkovým počtom nádorových buniek, vynásobené 100.

Závažnosť ochorenia sa vyhodnotí pomocou TNM skóre, ktoré charakterizuje primárny tumor (T), zasiahnutie lymfatických uzlín (N) a vzdialené metastázy (M). T sa hodnotí špecificky podľa zasiahnutej oblasti, vrátane rozdielneho hodnotenia nádorov orofaryngu v závislosti od HPV pozitivity alebo negativity. Štádiá ochorenia (I-IV) na základe TNM skóre sa určujú pre všetky typy HNSCC rovnako, okrem HPV pozitívnej rakoviny orofaryngu, pre ktorú sa posudzujú zvlášť.

Odborníci sa zhodli, že pacienti sú v súčasnosti diagnostikovaní cestou ORL lekárov alebo cez rôznych špecialistov, ktorí zachytia lokálne pokročilé ochorenie, recidívu alebo metastatické ochorenie. Na diagnostiku sa používajú zobrazovacie vyšetrenia danej lokality, prípadne iných oblastí v rámci určenia štádia. Po histologizácii nálezů sú pacienti odoslaní na onkológiu.

Nie rakovine upozornila, že stanovenie diagnózy od prejavenia sa prvých príznakov trvá aj mesiace. Pacienti absolvujú mnoho vyšetrení u rôznych špecialistov (ORL, neurológ, chirurg, patológ), pričom dostupnosť (aj časová) niektorých špecialistov je nízka a zároveň chýbajú prepojenia na rýchlejšie zdieľanie výsledkov.

Liečba pacienta (A0025)

Medzinárodné odporúčania pre liečbu HNSCC všeobecne [1]

Pacienti by mali byť pred liečbou posúdení z hľadiska celkového zdravotného stavu. Odporúčania pre liečbu sa líšia na základe miesta zasiahnutia (ústna dutina, larynx, orofarynx, hypofarynx), závažnosti a štádia ochorenia. V prípade rakoviny orofaryngu je postup liečby pri HPV pozitívite aj negatívite rovnaký. Karcinóm nazofaryngu (NPC z angl. nasopharyngeal carcinoma) má vypracovaný vlastný odporúčaný postup.

Ochorenie v skorom štádiu môže byť liečené pomocou rádioterapie (RT). V prípade chirurgického odstránenia nádoru, ktoré je prvou voľbou najmä pri nádoroch v ústnej dutine, je často potrebná rekonštrukčná chirurgia. Možnosť zachovania tkanív prináša laserová mikrochirurgia a robotická chirurgia. Po chirurgickom odstránení nádoru sa takmer vždy pristupuje k RT alebo chemorádioterapii. Štandardom chemoterapie (CHE) na báze platiny (PT) je cisplatina (CPT) v dávke 100 mg/m² v trojtýždňových cykloch. V prípade nevhodnosti na CPT je možnosťou kombinácia karboplatiny (KPT) s 5-fluóruuracilom (5-FU) alebo cetuximab (CETU) pri súčasnej RT.

Medzinárodné odporúčania pre liečbu R/M HNSCC (okrem NPC) nevhodného na RT a resekciu [1]

Pacienti s rekurentným neresekovateľným alebo metastatickým nádorom (v hodnotení uvádzané pod skratkou R/M) sú kandidátmi na systémovú terapiu. Pre pacientov s malým počtom metastáz môže byť zväžená lokálna alebo regionálna terapia pomocou RT.

V prvej línii liečby R/M HNSCC (u pacientov, ktorí neboli predtým liečení CHE na báze PT) s nádormi exprimujúcimi PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 sa odporúča monoterapia pembrolizumabom (PEM) alebo kombinácia PEM + PT + 5-FU. Pri nezistenom statuse expresie PD-L1 je tiež odporúčaná imunoterapia s PEM v kombinácii PEM + PT + 5-FU. V prípade nádorov bez expresie PD-L1 je štandardom liečby kombinácia PT + 5-FU + CETU.

V následnej liečbe po predchádzajúcej CHE na báze PT bez predchádzajúcej imunoterapie je odporúčaným štandardom PEM alebo nivolumab. V prípade neúčinnosti alebo nevhodnosti imunoterapie sú možnosťami metotrexát (MTX), taxán, CETU a/alebo najlepšia podporná liečba (BSC z angl. best supportive care).

Prehľad odporúčaní EHNS⁶-ESMO^H-ESTRO^I je k dispozícii v tabuľke nižšie.

Medzinárodné odporúčania pre liečbu R/M NPC nevhodného na RT a resekciu [7]

Podľa odporúčaní ESMO-EURACAN^J pre NPC je v prípade novodiagnostikovaného metastatického ochorenia v prvej línii odporúčaná CHE s následnou RT. V prípade nemožnosti resekcie, opakovanej RT alebo potreby paliatívnej liečby metastatického ochorenia je v prvej línii odporúčaná cisplatina s gemcitabínom. Neexistuje štandardná terapia v druhej línii liečby, možnosťou je CHE (taxány, 5-FU, kapecitabín, irinotekán, vinorelbín, ifosfamid, doxorubicín, oxaliplatina, cetuximab), do budúcnosti prípadne imunoterapia nivolumabom, pembrolizumabom alebo camrelizumabom, hoci jej účinky neboli zatiaľ v štúdiách fázy 3 preukázané.

⁶ EHNS z angl. European Head and Neck Society

^H ESMO z angl. European Society for Medical Oncology

^I ESTRO z angl. European Society for Radiotherapy and Oncology

^J EURACAN - European Reference Network for rare adult solid cancers

Tabuľka 2: Odporúčaná liečba podľa EHNS-ESMO-ESTRO postupov z roku 2020, pacienti s R/M alebo neresekovateľným HNSCC okrem NPC

Imunoterapia a liečba za posledných 6 mesiacov	Štandardná liečba	Iné možnosti liečby
Bez CHE na báze PT PD-L1 pozitívny nádor	PEM v monoterapii PEM + PT + 5-FU	PT + 5-FU + CETU v prípade kontraindikácie na imunoterapiu MTX alebo taxán alebo CETU a/alebo BSC v prípade kontraindikácie na imunoterapiu a nevhodnosti na PT
Bez CHE na báze PT PD-L1 hodnotenie neurobené	PEM + PT + 5-FU	PT + 5-FU + CETU v prípade kontraindikácie na imunoterapiu MTX alebo taxán alebo CETU a/alebo BSC v prípade kontraindikácie na imunoterapiu a nevhodnosti na PT
Bez CHE na báze PT PD-L1 negatívny nádor	PT + 5-FU + CETU	PEM + PT + 5-FU CPT + docetaxel + CETU MTX alebo taxán alebo CETU a/alebo BSC v prípade kontraindikácie na imunoterapiu a nevhodnosti na PT
Predliečení s CHE na báze PT bez predchádzajúcej imunoterapie	Nivolumab alebo PEM	MTX alebo taxán alebo CETU a/alebo BSC v prípade kontraindikácie na imunoterapiu
Predliečení s CHE na báze PT s predchádzajúcou imunoterapiou	-	MTX alebo taxán alebo CETU a/alebo BSC

CHE – chemoterapia, PT – platina, PEM – pembrolizumab, 5-FU – 5-fluóruuracil, MTX – metotrexát, CETU – cetuximab, BSC – najlepšia podporná liečba. Zdroj: [1]

Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku podľa odborníkov neexistujú ŠDTP a v liečbe HNSCC sa používajú medzinárodné odporúčania ESMO a NCCN^k. Podľa odborníka A je štandardom liečby platina + 5-FU + cetuximab, prípadne platina + cetuximab + taxán. Pokiaľ pacient nie je vhodný na chemoterapiu, nie je v súčasnosti dostupná iná alternatíva (napríklad imunoterapia). V druhej línii je možná taxánová terapia (paklitaxel týždenne), imunoterapia (nivolumab, pembrolizumab) nie je v predmetnej indikácii v 2. línii kategorizovaná. V tretej línii, ak to stav pacienta dovoľuje, je možné použiť metotrexát a iné.

Podľa odborníka B sa používa cisplatina + 5-FU, v následnej liečbe paklitaxel, resp. cisplatina + cetuximab. Podľa odborníka C sa štandardne používa chemoterapia na báze platiny a cetuximab, následne chemoterapia v rôznych schémach s cetuximabom.

DR predpokladá podiely liečebných režimov v klinickej praxi na základe výsledkov prieskumu vykonaného spoločnosťou Pharm-In [8]. Tento typ prieskumu medzi odborníkmi je spojený s neistotou. Podrobnosti o podieloch

^k [NCCN](#) z angl. National Comprehensive Cancer Network

pacientov na danej liečbe sú uvedené v tabuľke nižšie. Najväčšie podiely majú režimy CPT + 5-FU + CETU a CPT + CETU + paklitaxel.

Tabuľka 3: Zastúpenie liečebných režimov v prvej línii liečby HNSCC na Slovensku podľa DR

Liečebný režim	Podiel pacientov v %
Cisplatina + 5-fluóruracil + cetuximab	13,66
Cisplatina + 5-fluorouracil	6,63
Cisplatina + paklitaxel	7,64
Cisplatina + cetuximab + paklitaxel	22,50
Cisplatina + cetuximab + docetaxel	3,71
Cisplatina + cetuximab	7,43
Cisplatina	3,71
Karboplatina + 5-fluorouracil + cetuximab	4,92
Karboplatina + 5-fluorouracil	5,14
Karboplatina + paklitaxel	3,93
Karboplatina + cetuximab + paklitaxel	7,64
Karboplatina + cetuximab + docetaxel	1,49
Karboplatina + cetuximab	3,71
Karboplatina	7,12
Metotrexát	0,74
Spolu (terapeutický mix)	100

Zdroj: [9]

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Pembrolizumab

PEM je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1) (IgG4/izotyp kapa so stabilizujúcou úpravou sekvencie v Fc regióne). Receptor PD-1 je negatívnym regulátorom aktivity T-buniek imunitného systému. Ligandy PD-L1 a PD-L2 sú exprimované antigén prezentujúcimi bunkami a môžu byť exprimované nádorovými bunkami alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru. PEM má po naviazaní sa na receptor PD-1 blokať jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím má zosilňovať T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí. Odporúčaná dávka PEM je 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút [10].

DR predpokladá pre PEM v monoterapii aj kombinovanej terapii dávku 200 mg raz za tri týždne [9], maximálne 24 mesiacov.

Zlúčeniny platiny

Cisplatina (CPT) a karboplatina (KPT) sú podporné chemoterapie na báze platiny patriace medzi cytostatiká. Mechanizmus účinku sa podobá účinku bifunkčných alkylačných látok. Inhibujú syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To vedie k inhibícii replikácie a bunkovej smrti. CPT menšej miere inhibuje aj syntézu RNA a proteínov. CPT pôsobí nešpecificky na bunkový cyklus a ovplyvňuje aj bunky vo fáze G0.

CPT a KPT nie sú na Slovensku registrované v danej indikácii, ide teda o použitie off-label. Toto použitie môže byť riešené výnimkami udelenými MZ. Vzhľadom na to, že sa CPT a KPT podávajú v zdravotníckych zariadeniach, sú hradené cez paušálne platby, problémy s úhradou aj s prihladením k relatívne nízkej cene nepredpokladáme. Odporúčaná dávka CPT je najčastejšie jednotlivá dávka 50 – 120 mg/m² každé 3 – 4 týždne alebo 15 – 20 mg/m² päť po sebe idúcich dní, každé 3 – 4 týždne, ktoré sa podávajú formou intravenózneho infúzie s trvaním 6 – 8 hodín. Dávkovanie pri kombinovanej terapii sa musí prispôsobiť príslušnému terapeutickému režimu [11].

Odporúčaná dávka KPT u doteraz neliečených pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m² ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podá v infúzii počas 15 až 60 minút. Alternatívne možno použiť Calvertov vzorec na výpočet celkovej dávky KPT v mg: Dávka (mg) = cieľová AUC^L (mg/ml x min) x [GFR^M ml/min + 25] [12].

DR predpokladá pre CPT v kombinácii v PEM dávku 100 mg/m² raz za tri týždne a v prípade použitia ako komparátor 75 mg/m² raz za tri týždne, vždy maximálne 6 cyklov. Pre KPT v oboch prípadoch predpokladá dávku 500 mg raz za tri týždne, maximálne 6 cyklov [9].

5-fluóuracil

Fluóuracil (FU) je analógom uracilu, komponentu RNA. Liek pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit. Po vnútrobunkovej premene na aktívny deoxynukleotid zasahuje do syntézy DNA tým, že blokuje premenu kyseliny

^L AUC z angl. Area under the curve – plocha pod krivkou. Miera biologickej dostupnosti liečiva

^M GFR z angl. Glomerular filtration rate – glomerulárna filtrácia

deoxyuridylovej na kyselinu tymidylovú sprostredkovanú bunkovým enzýmom tymidylátsyntázou. FU môže tiež zasahovať do syntézy RNA.

Dávkovanie FU v indikácii rakoviny hlavy a krku sa pohybuje medzi 600 – 1200 mg/m² povrchu tela denne formou kontinuálnej intravenózneho infúzie po dobu niekoľkých dní a opakuje sa cyklicky v závislosti na liečebnom režime [13]. Odborník A vysvetlil, že podávanie 5-FU môže aj ambulantne formou injekčnej pumpy s náplňou na 24 hodín. DR predpokladá pre 5-FU dávku 1 000 mg/m² počas dní 1-4 (celkovo 4000 mg/m²) každé 3 týždne, maximálne 6 cyklov, v kombinácii s PEM aj v prípade použitia ako komparátor [9].

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [14]

Liek Keytruda bol prvýkrát registrovaný v EMA v 07/2015 pod číslom EMEA/H/C/003820 a postupne mu bola rozšírená indikácia na viacero druhov rakoviny najmä u dospelých v monoterapii alebo ako adjuvantná liečba.

Liek Keytruda nemá v EMA orphan dezignáciu.

Predmetom tohto hodnotenia je použitie lieku Keytruda v indikácii squamocelulárneho karcinómu hlavy a krku v prvej línii, ktoré bolo v EMA schválené v 10/2019.

Plné znenie schválených indikácií je dostupné z [10], nižšie uvádzame skrátený sumár, ak nie je uvedené inak, liečba je indikovaná pre dospelých pacientov:

- Melanóm u dospelých a dospievajúcich vo veku ≥ 12 rokov
 - pokročilý, neresekovateľný alebo metastatický melanóm
 - v štádiách IIB, IIC alebo III po úplnej resekcii
- Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC z angl. non-small cell lung carcinoma)
 - v 1. línii metastatického NSCLC s expresiou PD-L1 s TPS ≥ 50 %, bez pozitivity mutácii EGFR alebo ALK
 - v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu v 1. línii metastatického neskvamózneho NSCLC, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK
 - v kombinácii s karboplatinou a buď paklitaxelom alebo nab-paklitaxelom v 1. línii metastatického skvamózneho NSCLC
 - lokálne pokročilý alebo metastatický NSCLC s expresiou PD-L1, s TPS ≥ 1 %, po minimálne jednom predchádzajúcom chemoterapeutickom režime
- Klasický Hodgkinov lymfóm (cHL z ang. classic Hodgkin lymphoma) u dospelých a detí vo veku ≥ 3 rokov
 - relabujúci alebo refraktérny cHL po zlyhaní autológnej transplantácie kmeňových buniek (ASCT) alebo po minimálne dvoch predchádzajúcich terapiách v prípade, že ASCT nie je liečebnou možnosťou
- Uretoliálny karcinóm
 - lokálne pokročilý alebo metastatický po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu
 - lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm s expresiou PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 10 , ak liečba chemoterapiou obsahujúca cisplatinu nie je vhodná
- Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku
 - v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruracil v 1. línii metastatického alebo neresekovateľného rekurentného HNSCC s pozitivitou PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1
 - rekurentný alebo metastatický HNSCC s pozitivitou PD-L1 s hodnotou TPS ≥ 50 % po progresii počas alebo po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu
- Karcinóm z renálnych buniek (RCC z angl. renal cell carcinoma)
 - v kombinácii s axitinibom v 1. línii pokročilého RCC
 - v kombinácii s lenvatinibom v 1. línii pokročilého RCC
 - v monoterapii RCC so zvýšeným rizikom rekurencie po nefrektómii alebo po nefrektómii a resekcii resekcií metastatických lézií
- Karcinómy s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H z angl. microsatellite instability-high) alebo deficitom opravy chybné spárovaných báz (dMMR z angl. mismatch repair deficient) – kolorektálny karcinóm (CRC z angl. colorectal cancer) a iné karcinómy
 - v monoterapii v prvej línii metastatického CRC
 - neresekovateľný alebo metastatický CRC po predchádzajúcej kombinovanej liečbe na báze fluórpyrimidínu
 - pokročilý alebo rekurentný endometriálny karcinóm po progresii v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe terapiou obsahujúcou platínu u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na kuratívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie

- neresekovateľný alebo metastatický karcinóm žalúdka, tenkého čreva alebo biliárneho traktu po progresii v priebehu alebo po minimálne jednej predchádzajúcej liečbe
- Karcinóm ezofágu
 - v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu v 1. línii lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofázu alebo adenokarcinómu gastroezofágového prechodu negatívneho na HER-2, s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 10
- Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (TNBC z angl. triple-negative breast cancer)
 - v kombinácii s chemoterapiou a následne s pokračovaním v monoterapii po chirurgickom zákroku lokálne pokročilého TNBC alebo TNBC v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie
 - v kombinácii s chemoterapiou na lokálne rekurentný neresekovateľný alebo metastatický TNBC s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 10 , ak neboli pacienti v minulosti liečení chemoterapiou pre metastatické ochorenie
- Endometriálny karcinóm
 - v kombinácii s lenvatinibom na pokročilý alebo rekurentný karcinóm po progresii v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe obsahujúcej platinu u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na kuratívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie
- Cervikálny karcinóm
 - v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom alebo bez neho na perzistentný, rekurentný alebo metastatický karcinóm s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 1 .

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [9]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platinu a 5-fluóruracil indikovaná ako liečba prvej línie metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 , po dobu maximálne 24 mesiacov. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).

DR žiada o indikáciu v súlade s EMA, navyše je pridaný časový horizont hradenia liečby maximálne po dobu 24 mesiacov.

Odborníci poukázali na to, že liek je určený na mnoho indikácií a štádií ochorení. Podľa odborníka B môže byť použitie nad rámec SPC pri sarkómoch, podľa odborníka A môže byť v EÚ liečivo používané off-label na indikácie, ktoré sú schválené FDA.

Podľa Slovenskej kooperatívnej skupiny pre nádory hlavy a krku zahŕňa HNSCC nádory vznikajúce v dutine ústnej, orofaryngu, hypofaryngu a laryngu [9]. Oslovení odborníci sa zhodli, že NPC podľa nich nepatrí medzi HNSCC.

3.2.4. Komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantné komparátory režimy PT + 5-FU + CETU, PT + 5-FU, PT + CETU, PT, PT + PATX a PT + PATX + CETU. Podľa medzinárodných odporúčaní je možnosťou liečby v prípade nedostupnosti PEM kombinácia PT + 5-FU + CETU. Medzinárodné štandardy nemusia odrážať realitu v klinickej praxi na Slovensku. Za relevantné komparátory považujeme režimy, ktoré sú aktuálne používané na Slovensku v terapii HNSCC v najväčšej miere (nad 10 %), ako je uvedené v tabuľke (Tabuľka 4). Pre nedostupnosť lepších dát sme vychádzali zo zastúpenia, ktoré predložil DR v uvažovanom terapeutickom mixe. Zastúpenie jednotlivých liečiv vychádza z vyššie zmieneného prieskumu medzi odborníkmi spoločnosti Pharm-In [8], pričom KPT alebo CPT sú súhrnné započítané ako platina. Za splnenie legislatívnych požiadaviek (§1 ods. 1 písm. c) a j) a ods. 2 Vyhlášky č. 422/2011 Z.z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku) považujeme zahrnutie intervencií alebo kombinácií, ktoré sú štandardne používané v podmienkach bežnej terapeutickkej praxe. Porovnanie s PEM v monoterapii alebo v kombinovanej terapii s relevantnými komparátormi sa požaduje jednotlivo, nie iba ako súčasť DR uvažovaného terapeutického mixu.

Tabuľka 4: Zastúpenie jednotlivých liečiv terapeutického mixu podľa DR

Komparátor podľa DR	Zastúpenie	Relevantný komparátor
Platina + 5-fluóruracil + cetuximab	18,58 %	Áno
Platina + 5-fluorouracil	11,77 %	Áno
Platina	10,84 %	Áno
Platina + paklitaxel	11,58 %	Áno
Platina + paklitaxel + cetuximab	30,14 %	Áno
Platina + cetuximab	11,14 %	Áno
Platina + docetaxel + cetuximab	5,20 %	Nie
Metotrexát	0,74 %	Nie
Terapeutický mix	100 %	Nie

Zdroj: [9]

Oslovený Odborník A predpokladá, že zastúpenie CPT a KPT je približne rovnaké. Pri metastatickom ochorení môže prevažovať KPT, pretože starší pacienti v horšom stave nemusia CPT tolerovať z dôvodu toxicity. V kuratívnej liečbe prevláda CPT. Odborníci B a C preferujú v liečbe CPT, u pacientov nevhodných na CPT (napríklad v neskorších líniiach paliatívnej liečby, ak sa má opakovať platinový režim) považuje Odborník C KPT za zameniteľnú s CPT.

Cetuximab

CETU je chimérická monoklonálna IgG1 protilátka, ktorá je špecifická proti receptoru epidermálneho rastového faktora (EGFR). Signalizujúce procesy EGFR sa podieľajú na kontrole prežitia buniek, postupe bunkového cyklu, angiogenéze, migrácii buniek a bunečnej invázii/metastáze. CETU vďaka vyššej afinite voči receptoru blokuje naviazanie endogénnych ligandov EGFR, čo vedie k inhibícii funkcie receptora. Ďalej vyvoláva internalizáciu EGFR, čo môže viesť k regulácii EGFR smerom nadol (down-regulácii). CETU taktiež nasmeruje cytotoxické efektorové bunky imunitného systému na nádorové bunky exprimujúce EGFR (protilátková bunkami sprostredkovaná cytotoxicita).

CETU sa podáva pri všetkých indikáciách raz týždenne vo forme intravenózneho infúzie s premedikáciou antihistaminík a kortikosteroidov najmenej 1 hodinu pred podaním. Začiatková dávka je 400 mg CETU na m² plochy povrchu tela. Všetky následné týždenné dávky sú 250 mg CETU na m² každý týždeň [15].

DR predpokladá pre CETU podávanie v súlade s SPC vo frekvencii raz týždenne [9].

Taxány

Paklitaxel (PATX) je prírodný a docetaxel (DOTX) semisyntetický produkt pochádzajúci zo stromov rodu *Taxus*.

PATX a DOTX sú antineoplastické látky, ktoré podporujú zabudovanie tubulínu do stabilných mikrotubulov, čím zabraňujú depolymerizácii. Táto stabilita spôsobuje inhibíciu normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je základom pre vitálnu interfázu a mitotické bunkové funkcie.

Odporúčaná dávka PATX je väčšinou 175 mg/m² podávaná počas 3 hodín intravenóznou infúziou každé 3 týždne, paklitaxel nemá schválenú indikáciu pre HNSCC, teda ani špecifikované dávkovanie [16].

DR predpokladá pre PATX dávku 175 mg/m² každé 3 týždne [9].

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- **Iné inhibítory PD-(L)1**, ako napríklad nivolumab, keďže v súčasnosti nie sú v predmetnej indikácii hradené.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

PEM parent. 25 mg/ml je na Slovensku hradený v indikáciách:

- v monoterapii na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu u dospelých,
- v monoterapii ako liečba prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) ≥ 50 %, bez pozitIVITY mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách, maximálne po dobu 24 mesiacov.

Podľa ZKL predstavuje úhrada zdravotnej poisťovne 2 877,62 € za balenie lieku Keytruda con inf 1x4 ml/100 mg (ŠÚKL kód 0975C) [17]. Skutočná úhrada je upravená zmluvou o podmienkach úhrady lieku.

DR vo FER predloženom prostredníctvom neverejnej zóny navrhuje úhradu v indikácii prvej línie HNSCC, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, vo výške ■■■ € za balenie lieku Keytruda, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej cene vo verejnej lekárni odvodené od úradne určenej ceny [9].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 11/2020 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu v indikácii u dospelých s metastatickým alebo neresekovateľným rekurentným HNSCC v prvej línii, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 . Podmienky sú liečba PEM v monoterapii, ukončenie liečby po dvoch rokoch alebo skôr, ak dôjde k progresii ochorenia a dodržanie dohodnutej neverejnej zľavy. V prípade kombinovanej terapie nespĺnil liek Keytruda podmienky nákladovej efektívnosti a NICE nevydal pozitívne odporúčanie [18].
- V ČR je PEM v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou PT a 5-FU v prvej línii liečby metastázujúceho alebo neresekovateľného recidivujúceho HNSCC u dospelých hradený pre pacientov, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 a výkonnostný stav pacienta podľa ECOG je 0-1. Liečba je hradená do potvrdenia progresie ochorenia, verifikovaná opakovaným rádiologickým vyšetrením, maximálne však 24 mesiacov [19]. Liek Keytruda ako vysoko inovatívny liečivý prípravok (VILP) má v ČR stanovenú prvú dočasnú úhradu na 24 mesiacov (do 1.7.2023), pričom hodnotenie nákladovej efektívnosti nebolo vykonané, keďže v prípade VILP nie je vyžadované. Preukázanie nákladovej efektívnosti bude vyžadované v prípade stanovenia trvalej úhrady.

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [9]

DR predpokladá prínos PEM u pacientov s HNSCC na základe výsledkov klinickej štúdie KEYNOTE-048 (NCT02358031), v ktorej bol PEM podávaný samostatne aj v kombinácii s PT a 5-FU. DR očakáva prínos v dĺžke OS pri PEM v monoterapii aj kombinácii s PT + 5-FU oproti režimu CETU + PT + 5-FU. Výhodou liečby PEM má byť priaznivý profil znášanlivosti a pridaný prínos prežívania so zachovanou kvalitou života a lepší alebo porovnateľný profil toxicity oproti režimu CETU + PT + 5-FU. Zlepšenie v PFS sa nepredpokladá.

Odborníci očakávajú významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku. Za relevantné klinické ukazovatele odborník A považuje OS a PFS s klinicky významnou odpoveďou v podobe HR $< 0,7$. Upozornil, že podľa ESMO-MCBS^N je prínos 4 – 5, čo znamená vysoký klinický prínos pre pacienta. Odborník B považuje za relevantné zlepšenie OS. Odborník C vidí prínos v OS, kvalite života a bezpečnosti liečby. Za klinicky významné považuje štatisticky signifikantné predĺženie prežívania pri zachovanej kvalite života. Odborníci A a C poukázali aj na prínos monoterapie pre pacientov nevhodných na kombinovanú liečbu.

^N ESMO-MCBS z angl. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale = stupnica na hodnotenie klinického benefitu terapií na liečbu rakoviny. Pri nekuratívnej terapii je najvyššie možné skóre je 4 a 5.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Liečba PEM v monoterapii aj v kombinovanej terapii **preukázala v štúdií KEYNOTE-048 v podskupine pacientov s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 1 štatisticky signifikantný prínos v celkovom prežívaní pacientov oproti režimu CECH.**

Po 4-ročnom sledovaní v jednotlivých ramenách došlo k ≥ 78 % úmrtiam. Medián celkového prežívania (OS) v monoterapii predstavoval pre PEMO 12,3 mesiacov (95 % CI 10,8 – 14,8) a pre CECH 10,4 mesiacov (9,0 – 11,7), OS HR = 0,74 (95 % CI 0,61 – 0,89; p = 0,0008). Medián OS po 4-ročnom sledovaní v kombinovanej terapii predstavoval pre PECH 13,6 mesiacov (95 % CI 10,7 – 15,5) a pre CECH 10,6 mesiacov (9,1 – 11,7), OS HR = 0,64 (0,53 – 0,78; p = 0,00001). V analýze po 5-ročnom sledovaní predstavovala 5-ročná miera OS pre PEMO 15,4 % a pre CECH 5,5 %, v kombinovanej terapii pre PECH 18,2 % a pre CECH 4,3 %. **Prínos v prežívaní bez progresie (PFS) nebol v štúdií KEYNOTE-048 dokázaný.**

Aktualizované nepriame porovnanie (doplnené dáta z 5-ročného sledovania zo štúdie KEYNOTE-048) v analýze časovo premenlivých HR preukázalo



Klinický účinok nebol preukazovaný u pacientov s karcinómom nazofaryngu, ktorý sa považuje za inú nozologickú jednotku, čo potvrdili aj oslovení odborníci na Slovensku.

Kvalita života pacientov užívajúcich PEMO alebo PECH bola stabilná v porovnaní s východiskovou hodnotou. Nebol zistený klinicky významný rozdiel v kvalite života oproti režimu CECH.

Bezpečnostný profil PEMO bol priaznivejší oproti komparátoru CECH, v prípade kombinovanej terapie PECH bol bezpečnostný profil v porovnaní s CECH podobný.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele [20]

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.

Morbidity

PFS (z angl. progression-free survival) je prežívanie pacientov bez progresie definované ako čas od randomizácie po progresiu podľa RECIST 1.1. na základe zaslepeného rádiologického hodnotenia alebo smrť, podľa toho, čo nastane skôr. RECIST^o sú kritériá na posúdenie odpovede solídnych (pevných) nádorov na liečbu.

Kvalita života

Kvalita života meraná cez QLQ-30 dotazník a QLQ-H&N35 modul.

EORTC QLQ-C30 je dotazník na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, kognitívneho, sociálneho a funkčného zdravia a symptómy a dôsledky ako únava, nevoľnosť/vracanie, bolesť, nespavosť, dýchavičnosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, finančné dôsledky. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Na stupnici 1 – 7 (1 = veľmi zle) pacient hodnotí celkové zdravie a celkovú kvalitu života za posledný týždeň.

EORTC QLQ-H&N35 je modul dotazníka QLQ-C30 určený pre pacientov s rakovinou hlavy a krku. Dotazník hodnotí napríklad bolesť, prehltnutie, reč, jedenie, sociálny kontakt. Dotazník má 35 otázok

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s R/M HNSCC, u ktorých bol podávaný v prvej línii liečby PEM a niektorý z komparátorov a pre ktoré boli k dispozícii výsledky. Kritériám zodpovedala jedna štúdia ako je uvedené nižšie (Tabuľka 5).

DR v žiadosti dokazuje účinnosť PEM s ostatnými komparátormi pomocou nepriameho porovnania sieťovou meta-analýzou (NMA z angl. network meta-analysis) vypracovanou firmou Precision Xtract, predložená verzia je z 08/2019.

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie
NCT02358031	KEYNOTE-048	PEM (PEMO) PEM + PT + 5-FU (PECH)	CETU + PT + 5-FU (CECH)	301:281:300	7/2023

Zdroj: [21]

Popis klinických štúdií

Základná charakteristika štúdie KEYNOTE-048:

Štúdia KEYNOTE-048 [22] je randomizovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy 3 s dvomi ramenami s PEM (v monoterapii alebo v kombinácii s PT a 5-FU) a tretím ramenom s aktívnym komparátorom CETU v kombinácii s PT a 5-FU. Pacienti boli stratifikovaní na základe expresie PD-L1 (TPS \geq 50 %/ < 50 %), HPV statusu (p16 pozitívni/negatívni) a výkonnostného stavu (ECOG 0/1) a randomizovaní v pomere 1:1:1 do ramien:

- PEM (PEMO), n = 301; s intervenciou PEM 200 mg každé 3 týždne
- PEM + PT + 5-FU (PECH), n = 300; s intervenciou PEM 200 mg každé 3 týždne, KPT AUC 5 mg/m² alebo CPT 100 mg/m² každé 3 týždne a 5-FU 1000 mg/m²/deň 4 po sebe idúce dni každé 3 týždne

^o RECIST z angl. The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

- CETU + PT + 5-FU (CECH), n = 281; s intervenciou CETU 400 mg/m² začiatková dávka, následne 250 mg/m² každý týždeň a KPT alebo CPT a 5-FU rovnako ako v ramene PEM + PT + 5-FU.

Liečbu PT v ramenách PECH a CECH dostávalo 57 % pacientov v podobe KPT. Terapeutický cyklus liečby predstavoval 3 týždne, PEM sa podával maximálne 35 cyklov, PT a 5-FU maximálne 6 cyklov. Hlavnými ukazovateľmi boli OS a PFS v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT z angl. intention to treat). Bezpečnosť bola stanovená u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku pridelenej liečby.

V publikácii [22] sú reportované výsledky z dvoch analýz, čiastková analýza (2IA z angl. second interim analysis) s cut-off v 06/2018 a finálna analýza (FA) s cut-off v 02/2019. Medián sledovania v analýze 2IA bol v ramene PEMO 11,5 mesiacov (IQR 5,1 – 20,8), v ramene PECH 13,0 mesiacov (6,4 – 21,5) a v ramene CECH 10,7 mesiacov (6,6 – 18,1). Medián sledovania v analýze FA bol v ramene PEMO 11,5 mesiacov (IQR 5,1 – 25,7), v ramene PECH 13 mesiacov (6,4 – 26,6) a v ramene CECH 10,7 mesiacov (6,6 – 19,7). Okrem toho sme dohľadali výsledky pri mediáne sledovania 45 mesiacov (IQR 41,0 – 49,2) s cut-off v 02/2020 [23]. DR predložil aj výsledky miery OS a PFS pri 5-ročnom sledovaní s cut-off v 02/2022.

Počet zahrnutých pacientov v ramene CECH je nižší v porovnaní oproti PECH ako v porovnaní oproti PEMO. V štúdií sa uvádza, že je to z dôvodu dočasného prerušenia zaraďovania pacientov do ramena PECH z bezpečnostných dôvodov, neskôr bolo zaraďovanie obnovené. Rameno CECH v tomto porovnaní (PECH vs. CECH) preto zahŕňa len pacientov randomizovaných do ramena CECH v čase, keď prebiehalo aj zaraďovanie do ramena PECH.

Po prerušení terapie pridelenej v štúdií dostalo ≥ 1 následnú liečbu 150 (49,8 %) pacientov randomizovaných na PEMO a 119 (42,3 %) na PECH. V ramene CECH dostalo následnú liečbu 161 pacientov (53,7 %) v porovnaní s PEM, respektíve 147 (52,9 %) pacientov v porovnaní s PECH.

Štúdia KEYNOTE-048 bola sponzorovaná spoločnosťou Merck Sharp & Dohme.

Základná charakteristika predloženej NMA:

Pre DR bola vypracovaná NMA, ktorú predložil prostredníctvom neverejnej zóny. NMA zahŕňa v základnom scenári 6 štúdií: KEYNOTE-048 [22], EXTREME [24], TPExtreme [25], E1395 [26], Forastiere 1992 [27] a Jacobs 1992 [28], v analýze citlivosti 9 štúdií s pridaním: B490 [29], Burtness 2005 [30] a CETMET [31]. Prehľad je uvedený na obrázku nižšie (Obrázok 1) a v tabuľke (Tabuľka 5). Všetky štúdie predstavujú multicentrické RCTs fázy 3 alebo fázy 2 (CETMET, B490). Zo štúdie KEYNOTE-048 boli použité výsledky z FA. Hlavnými ukazovateľmi boli OS a PFS.

Všetky analýzy boli vykonané bayesiánskym prístupom používajúc model fixných vplyvov (fixed-effects). Analýza subpopulácie pacientov s CPS ≥ 1 zahŕňala všetkých pacientov (ITT) zo štúdií a len zo štúdie KEYNOTE-048 túto subpopuláciu. NMA poskytuje porovnanie HR OS a HR PFS v jednotlivých časových bodoch (časovo premenlivé HR). Na vyjadrenie okamžitých HR bol použitý frakčný polynomický model druhého stupňa.

Dávkovanie liečiv bolo medzi štúdiami podobné. CPT sa podávala v dávke 75 – 100 mg/m² každé 3 až 4 týždne, KPT v dávke AUC 5 – 6 každé 3 týždne (v štúdií Forastiere 1992 v dávke 300 mg/m² každé 4 týždne), 5-FU v celkovej dávke 4000 mg/m² (zvyčajne rozdelené na 4 dni) na začiatku každého 3 – 4 týždňového cyklu, cetuximab sa podával každý týždeň v dávke 250 mg/m² (v štúdií Burtness 2005 v dávke 125 ml/m²) a PATX v dávke 175 mg/m² každé 3 týždne. Medián sledovania bol okrem štúdie KEYNOTE-048 reportovaný v štúdiách E1395 (medián sledovania 8,3 mesiacov pre celú populáciu) EXTREME (19,1 v ramene CECH a 18,2 v druhom), TPExtreme (31,6 v ramene CECH a 32,6 v druhom) a Burtness 2005 (31 mesiacov).

Po výzve č. 1 dodal DR aktualizovanú verziu NMA, ktorá zahŕňa novšie dáta zo štúdie KEYNOTE-048 (5-ročné sledovanie, cut-off 02/2022) s mediánom sledovania 69,2 mesiacov v monoterapii a 68,6 mesiacov v kombinovanej terapii. Aktualizovaná NMA zahŕňa aj novšie dáta zo štúdie TPExtreme s mediánom sledovania 34,4 mesiacov v ramene CPT + DOTX + CETU a 30,2 mesiacov v ramene CECH.

Tabuľka 6: Prehľad klinických štúdií zahrnutých v základnom scenári NMA

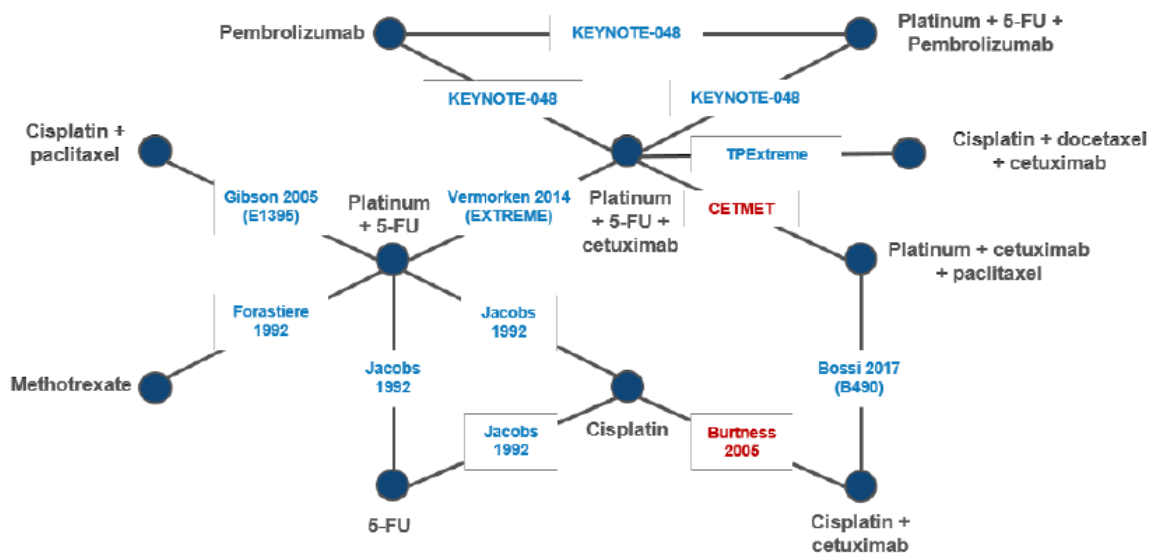
NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie
NCT02358031	KEYNOTE-048	PEM PEM + PT + 5-FU	CETU + PT + 5-FU	301 : 281 : 300	7/2023
NCT02268695	TPExtreme	DOTX + CPT + CETU	CETU + PT + 5-FU	269 : 270	12/2021
NCT01830556	CETMET	CETU + PT + 5-FU	CETU + PATX + KPT	42 : 43	12/2017**
-	B490 (Bossi 2017)	CETU + CPT	CETU + PATX + CPT	100 : 91	06/2017**
NCT00122460	EXTREME	CETU + PT + 5-FU	PT + 5-FU	222 : 220	1/2011
-	Burtness 2005	CETU + CPT	PLA + CPT	57 : 60	06/2001*

-	E1395 (Gibson 2005)	CPT + 5-FU	CPT + PATX	104 : 100	1/2000
-	Forastiere 1992	CPT + 5-FU KPT + 5-FU	MTX	87 : 86 : 88	03/1989*
-	Jacobs 1992	CPT + 5-FU	CPT 5-FU	79 : 83 : 83	01/1989*

*posledný vstup pacientov do štúdie, ** posledný cut-off dát

Zdroj: [9, 27, 28, 29, 30, 31]

Obrázok 1: Prehľad štúdií zahrnutých v NMA v plnej sieti



[9]

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdie KEYNOTE-048 boli zaradení pacienti vo veku od 18 rokov s R/M HNSCC v ústnej dutine, orofaryngu, hypofaryngu a laryngu, nevyliciteľným lokálnou terapiou, ktorí doteraz na R/M HNSCC neboli systémovo liečení. Podmienkou zaradenia bolo výkonnostné skóre 0 alebo 1 podľa ECOG, poskytnutie vzorky na zistenie PD-L1, aspoň jedna nádorová lézia merateľná podľa RECIST 1.1., v prípade rakoviny orofaryngu mali mať pacienti stanovený HPV status. Vylúčení boli pacienti s karcinómom nazofaryngu, pacienti s progresiou ochorenia do 3 mesiacov od absolvovania kuratívnej systémovej liečby na lokoregionálne pokročilé alebo rekurentné ochorenie, s aktívnymi metastázami v CNS, imunodeficienciou či autoimunitným ochorením vyžadujúcim liečbu imunosupresívami.

Do NMA boli zahrnuté štúdie s pacientmi nad 18 rokov, ktorým bol diagnostikovaný R/M HNSCC alebo ktorí neboli vhodní na lokálnu terapiu HNSCC. V šiestich štúdiách boli vylúčení pacienti s karcinómom nazofaryngu, v štúdiu Jacobs 1992 predstavovali podiel 6 % a pre štúdie Forastiere 1992 a Burtness 2005 nebol tento údaj dostupný alebo špecifikovaný. Vylúčení boli pacienti, ktorí absolvovali predchádzajúcu liečbu R/M ochorenia, prípadne museli absolvovať predchádzajúcu liečbu lokoregionálneho ochorenia pred ≥ 3 mesiacmi (CETMET, Burtness), ≥ 6 mesiacmi (KEYNOTE-048, EXTREME, Forastiere 1992, TPEXtreme), respektíve ≥ 12 mesiacmi (E1395). Do štúdie Jacobs 1992 boli zaradení len pacienti po chirurgickej liečbe, RT alebo žiadnej predchádzajúcej liečbe; vylúčení boli pacienti s predchádzajúcou liečbou chemoterapiou.

Opis populácie zo štúdií

V štúdiu KEYNOTE-048 bol priemerný vek pacientov 61 – 62 rokov, 36 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov. Zastúpenie mužov bolo 80 – 87 %. Expresia PD-L1 s CPS ≥ 1 bola potvrdená u 85 % pacientov. Pacienti iba s rekurentným ochorením predstavovali 29 %, pacienti s metastatickým ochorením 70 %, novodiagnostikovaní 1 %.

Vybrané charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA sú dostupné v tabuľke (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Charakteristiky pacientov v štúdiách zahrnutých v NMA

Štúdia	Medián veku	Podiel mužov	Podiel pacientov		
			s ECOG 0-1	rekurentných lokálne a regionálne	metastatických
KEYNOTE-048	61 – 62	83 %	100 %	29 %	70 %
TPExtreme	60 – 61	87 %	100 %	36 %	42 %
CETMET	59 [^]	69 %	99 %	99 %	1 %
B490	62 - 63	78 %	100 %	42 %	57 %
EXTREME	56 – 57	91 %	100 %*	53 %	47 %
Burtness 2005	58 - 61	78 %	100 %	31 - 34 %	65 %
E1395	61	81 %	100 %	31 %	56 %
Forastiere 1992	60 - 61	84 %	82 %	93 %	7 %
Jacobs 1992	57 - 59 [^]	92 %	62 %	89 %	11 %

*nahradené Karnofského skóre ≥ 70 ; [^]priemer

Zdroj: [9, 24, 25, 29, 30]

4.2.3. Výsledky PEMO a PECH v porovnaní s CECH a inými komparátormi

Mortalita (D0001) [9, 22, 23, 32]

Pri monoterapii PEM v subpopulácii pacientov s CPS ≥ 1 po 2IA bol medián prežívania 12,3 mesiacov v ramene PEMO oproti 10,3 mesiacov v ramene CECH, HR = 0,78 (95 % CI 0,64 – 0,96; p = 0,0086).

V kombinovanej terapii v subpopulácii pacientov s CPS ≥ 1 po FA bol medián prežívania 13,6 mesiacov v ramene PECH oproti 10,4 v ramene CECH, HR = 0,65 (95 % CI 0,53 – 0,80; p = 0,00002).

V oboch prípadoch sú výsledky po 4-ročnom sledovaní konzistentné s predchádzajúcimi zisteniami, s číselne mierne lepšími HR. V monoterapii PEMO oproti CECH bol výsledok OS HR = 0,74 (95 % CI 0,61 – 0,89; p = 0,0008) a v kombinovanej terapii PECH oproti CECH výsledok OS HR = 0,64 (0,53 – 0,78; p = 0,00001).

V subpopulácii pacientov s CPS ≥ 1 predstavovala 5-ročná miera OS 15,4 % v ramene PEMO oproti 5,5 % v ramene CECH. V kombinovanej terapii bola 5-ročná miera OS 18,2 % v ramene PECH oproti 4,3 % v ramene CECH.

Zhrnutie výsledkov OS v subpopulácii pacientov s CPS ≥ 1 je k dispozícii v tabuľke (Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-048 v ukazovateli mortalita v populácii pacientov s expresiou PD-L1 CPS ≥ 1 .

Výsledky pre OS	PEMO (n = 257)	CECH (n = 255)	PECH (n = 242)	CECH (n = 235)
Čas analýzy – medián sledovania v mesiacoch (IQR)	11,5 (5,1 – 20,8)	10,7 (6,6 – 18,1)	13 (6,4 – 26,6)	10,7 (6,6 – 19,7)
Počet udalostí (%)	177 (68,9 %)	206 (80,8 %)	177 (73,1 %)	213 (90,6 %)
Medián OS v mesiacoch (95 % CI)	12,3 (10,8 – 14,9)	10,3 (9,0 – 11,5)	13,6 (10,7 – 15,5)	10,4 (9,1 – 11,7)
OS HR; (95 % CI; p)	0,78 (0,64 – 0,96; p = 0,0086)		0,65 (0,53 – 0,80; p = 0,00002)	
2-ročná miera OS (95 % CI)	28,9 % (23,5 – 34,5)	17,4 % (13,0 – 22,4)	30,8 % (25,1 – 36,7)	16,8 % (12,3 – 21,9)
Čas analýzy – medián sledovania v mesiacoch (IQR)	45,0 (41,2 – 49,2)		44,5 (41,0 – 48,5)	
Počet udalostí (%)	210 (81,7 %)	237 (92,9 %)	189 (78,1 %)	221 (94 %)
Medián OS v mesiacoch (95 % CI)	12,3 (10,8 – 14,8)	10,4 (9,0 – 11,7)	13,6 (10,7 – 15,5)	10,6 (9,1 – 11,7)
OS HR; (95 % CI; p)	0,74 (0,61 – 0,89; p = 0,0008)		0,64 (0,53 – 0,78; p = 0,00001)	
Čas analýzy – medián sledovania v mesiacoch (rozsah)	69,2 (6,2 – 81,6)		68,6 (61,2 – 82,1)	
5-ročná miera OS	15,4 %	5,5 %	18,2 %	4,3 %

Zdroj: [22, 23, 32, 33]

V tabuľkách nižšie uvádzame výsledky z aktualizovanej NMA so zapracovaním dát zo štúdie KEYNOTE-048 s mediánom sledovania 69 mesiacov. V analýze časovo premenlivých HR v podskupine pacientov s CPS ≥ 1 dosiahol POMO



Tabuľka 9: Výsledky pre OS pre podskupinu pacientov s CPS ≥ 1 z analýzy s časovo premenlivými HR; plná sieť NMA

Časový bod (mesiace)	OS HR (95 % CrI) POMO oproti					
	CECH	CETU + CPT	PT + 5-FU	CPT + PATX	PT + PATX + CETU	CPT
1						
6						
12						
18						
24						
30						
36						

Zdroj: [9, NMA report z 5-ročného sledovania]

Tabuľka 10: Výsledky pre OS pre podskupinu pacientov s CPS ≥ 1 z analýzy s časovo premenlivými HR; plná sieť NMA

Časový bod (mesiace)	OS HR (95 % CrI) PECH oproti					
	CECH	CETU + CPT	PT + 5-FU	CPT + PATX	PT + PATX + CETU	CPT
1						
6						
12						
18						
24						
30						
36						

Zdroj: [9, NMA report z 5-ročného sledovania]

24									
30									
36									

Zdroj: [9, NMA report z 5-ročného sledovania]

Tabuľka 13: Výsledky pre PFS pre podskupinu pacientov s CPS ≥ 1 z analýzy s časovo premenlivými HR; plná sieť NMA

Časový bod (mesiace)	PFS HR (95 % CrI) PEMO oproti					
	CECH	CETU + CPT	PT + 5-FU	PT + PATX	PT + PATX + CETU	CPT
1				nereportované		
6						
12						
18						
24						
30						
36						

Zdroj: [9, NMA report z 5-ročného sledovania]

Kvalita života (D0012, D0013) [34]

Pacienti, ktorí ostali v štúdiu KEYNOTE-048, mali v 15. týždni skóre kvality života na základe EORTC QLQ-C30 vo všetkých skupinách stabilné v porovnaní s východiskovou hodnotou. Rozdiely medzi ramenami neboli klinicky významné, rozdiel v LSM^p bol s podskupinou pacientov s CPC ≥ 1 v monoterapii -1,21 bodov (95 % CI -5,07 až 2,65; p = 0,538) pre PEMO v porovnaní s CECH a pri kombinovanej terapii -1,20 bodov (95 % CI -5,38 až 2,98; p = 0,572) pre PECH v porovnaní s CECH. Deskriptívna analýza priemernej zmeny oproti východiskovej hodnote poukázala na stabilné skóre až do 51. týždňa vo všetkých časových bodoch a podskupinách pacientov.

Výsledky porovnania kvality života nie sú v predloženej NMA reportované.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

^p LSM z angl. least squares mean = priemer zistený metódou najmenších štvorcov

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť PEM sa hodnotila v klinických štúdiách u pacientov s rôznymi typmi nádorov a v rôznom dávkovacom režime PEM, pre PEM v monoterapii sú k dispozícii dáta o bezpečnosti od 7 631 pacientov.

Bezpečnosť PEM v monoterapii alebo kombinovanej terapii v porovnaní s CECH bola hodnotená na základe klinickej štúdie KEYNOTE-048, ktorá je opísaná vyššie v podkapitole 4.2.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (863 pacientov).

4.3.3. Výsledky PEMO a PECH v porovnaní s CECH

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [10, 22, 23, 32]

Najčastejšími nežiadúcimi reakciami (AE z angl. adverse events) pri PEM v monoterapii boli únava (31 %), hnačka (22 %) a nevoľnosť (20 %) zo závažnosťou stupňa 1 – 2. Najzávažnejšími AE boli imunitne podmienené AE a závažné AE súvisiace s infúziou [10].

V štúdiu KEYNOTE-048 v populácii pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku pridelenej terapie bol medián podávania PEMO 3,5 mesiaca (IQR^q 1,4 – 7,6), medián podávania PECH bol 5,8 mesiaca (IQR 2,8 – 9,7) a medián podávania CECH bol 4,9 mesiacov (IQR 2,5 – 7,4). AE zo štúdie KEYNOTE-048, ktoré nastali u ≥ 15 % pacientov, sú uvedené na obrázku (Obrázok 2). Podrobnú diskusiu ku komparatívnej bezpečnosti uvádzame nižšie:

- Frekvencia AE bola 58 % v ramene PEMO, 96 % v ramene PECH a 97 % v ramene CECH.
- Frekvencia závažných AE (stupeň 3 a viac) bola 55 % v ramene PEMO, 85 % v ramene PECH a 83 % v ramene CECH, pričom frekvencia závažných AE, ktoré boli skúšajúcim vyhodnotené ako súvisiace s liečbou bola 17 %, 72 % na 69 % v jednotlivých ramenách.
- Bolo pozorovaných 25 (8 %), 32 (12 %) a 28 (10 %) úmrtí v dôsledku nežiadúcich účinkov v ramenách PEMO, PECH a CECH, pričom v súvislosti s liečbou išlo o 3 úmrtia v ramene PEMO (v dôsledku intravaskulárnej koagulácie, autoimunitného ochorenia a pneumonitídy), 11 úmrtí v ramene PECH (v dôsledku infekcií, krvácaní, ischemie, intersticiálneho ochorenia pľúc) a 8 úmrtí v ramene CECH (v dôsledku infekcií, hypoxie a trombózy).
- Miera ukončenia akejkolvek liečby z dôvodu AE bola 12 % (36/300) v ramene PEMO, 33 % (90/276) v ramene PECH a 28 % (79/287) v ramene CECH. Miera ukončenia celej liečby z dôvodu AE bola 8 % v ramene PECH a 9 % v ramene CECH.
- Najčastejšími AE v ramene PEMO boli únava a anémia, pričom najčastejšími AE s príčinnou súvislosťou s terapiou boli únava a hypotyreóza. V ramenách s kombinovanou liečbou boli najčastejšími AE anémia a nauzea. Liečba PECH bola spojená s vyšším rizikom anémie, hypotyreózy a kašľa oproti režimu CECH, ktorý bol spojený s vyšším rizikom hypokaliémie, hypomagnezémie, vyrážky, aknózneho dermatitídy oproti PECH.

Po 4-ročnom sledovaní bol bezpečnostný profil vo všetkých ramenách v súlade s predošlou analýzou. Z analýzy k 02/2022 po 5-ročnom sledovaní v štúdiu KEYNOTE-048 vyplynulo, že frekvencia AE (stupeň 3 – 5) súvisiacich s liečbou bola 17 % v ramene PEMO, 71,7 % v ramene PECH a 69,3 % v ramene CECH, čo je taktiež v súlade s predošlými výsledkami.

^q IQR z angl. interquartil range = stredný rozptyl, medzi 25. – 75. percentilom

Obrázok 2: Nežiadúce účinky v klinickej štúdií KEYNOTE-048

	Pembrolizumab alone (n=300)		Pembrolizumab with chemotherapy (n=276)		Cetuximab with chemotherapy (n=287)	
	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5
Blood and lymphatic system disorders	78 (26%)	20 (7%)	206 (75%)	131 (47%)	189 (66%)	113 (39%)
Anaemia	62 (21%)	14 (5%)	161 (58%)	70 (25%)	134 (47%)	49 (17%)
Neutropenia	6 (2%)	1 (<1%)	93 (34%)	49 (18%)	94 (33%)	61 (21%)
Thrombocytopenia	6 (2%)	1 (<1%)	79 (29%)	25 (9%)	71 (25%)	26 (9%)
Endocrine disorders	65 (22%)	5 (2%)	51 (18%)	2 (<1%)	22 (8%)	0
Hypothyroidism	55 (18%)	0	44 (16%)	0	18 (6%)	0
Gastrointestinal disorders	170 (57%)	23 (8%)	228 (83%)	68 (25%)	239 (83%)	55 (19%)
Constipation	59 (20%)	1 (<1%)	102 (37%)	0	95 (33%)	4 (1%)
Diarrhoea	46 (15%)	2 (<1%)	78 (28%)	8 (3%)	99 (34%)	8 (3%)
Nausea	49 (16%)	0	141 (51%)	16 (6%)	147 (51%)	17 (6%)
Stomatitis	9 (3%)	0	74 (27%)	23 (8%)	81 (28%)	10 (3%)
Vomiting	33 (11%)	1 (<1%)	90 (33%)	10 (4%)	80 (28%)	8 (3%)
General disorders and administration site conditions	162 (54%)	22 (7%)	209 (76%)	62 (22%)	210 (73%)	40 (14%)
Asthenia	17 (6%)	3 (1%)	46 (17%)	9 (3%)	45 (16%)	9 (3%)
Fatigue	83 (28%)	9 (3%)	95 (34%)	20 (7%)	102 (36%)	14 (5%)
Mucosal inflammation	13 (4%)	4 (1%)	85 (31%)	27 (10%)	81 (28%)	15 (5%)
Pyrexia	38 (13%)	1 (<1%)	45 (16%)	2 (<1%)	35 (12%)	0
Investigations	107 (36%)	31 (10%)	154 (56%)	70 (25%)	158 (55%)	61 (21%)
Neutrophil count decreased	1 (<1%)	0	50 (18%)	30 (11%)	57 (20%)	37 (13%)
Platelet count decreased	3 (1%)	0	55 (20%)	15 (5%)	49 (17%)	10 (3%)
Weight decreased	44 (15%)	7 (2%)	44 (16%)	8 (3%)	60 (21%)	3 (1%)
White blood cell count decreased	4 (1%)	0	36 (13%)	15 (5%)	47 (16%)	26 (9%)
Metabolism and nutrition disorders	122 (41%)	43 (14%)	166 (60%)	74 (27%)	187 (65%)	71 (25%)
Decreased appetite	45 (15%)	3 (1%)	80 (29%)	13 (5%)	85 (30%)	10 (3%)
Hypokalaemia	23 (8%)	6 (2%)	32 (12%)	18 (7%)	53 (18%)	17 (6%)
Hypomagnesaemia	12 (4%)	0	44 (16%)	5 (2%)	116 (40%)	14 (5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	139 (46%)	34 (11%)	130 (47%)	37 (13%)	126 (44%)	20 (7%)
Cough	40 (13%)	0	53 (19%)	0	37 (13%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	96 (32%)	10 (3%)	98 (36%)	7 (3%)	235 (82%)	28 (10%)
Dermatitis acneiform	8 (3%)	0	1 (<1%)	0	83 (29%)	6 (2%)
Rash	30 (10%)	2 (<1%)	29 (11%)	1 (<1%)	111 (39%)	17 (6%)

Data are n (%). Adverse events are presented according to the Medical Dictionary for Regulatory Affairs system organ class.

Zdroj: [22]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [10]

Liečbu PEM musia začať a viesť odborní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny. Liek Keytruda má v SPC určené podmienky prípravy a podávania infúzie, ktoré majú byť dodržané. Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky. Na zvládnutie nežiaducich reakcií sa má podanie lieku oddialiť alebo sa má liečba ukončiť. Pozorovali sa atypické odpovede (t. j. počítačové prechodné zväčšenie veľkosti nádoru alebo nové malé lézie počas prvých niekoľkých mesiacov, po ktorých nasledovalo zmenšenie nádoru). Pacienti liečení liekom Keytruda musia dostať kartu s upozornením pre pacienta a byť poučení o rizikách liečby.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba PEM v monoterapii aj v kombinácii preukázala v podskupine pacientov s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 1 štatisticky významný prínos v celkovom prežívaní pacientov oproti režimu CECH. Po 4-ročnom sledovaní predstavoval v monoterapii medián OS 12,3 mesiacov (95 % CI 10,8 – 14,8) pre PEO a 10,4 mesiacov (9,0 – 11,7) pre CECH, (OS HR pre PEO = 0,74 (95 % CI 0,61 – 0,89)). V kombinovanej terapii predstavoval medián OS 13,6 mesiacov (95 % CI 10,7 – 15,5) pre PECH a 10,6 mesiacov (9,1 – 11,7) pre CECH, OS HR pre PECH = 0,64 (0,53 – 0,78). EMA upozornila, že prínos v OS v monoterapii PEM je viditeľný až u pacientov prežívajúcich dlhšie ako 7 – 8 mesiacov, keďže v kratšom časovom intervale bolo OS na základe KM dát priaznivejšie v režime CECH [33].

Prínos v prežívaní bez progresie v štúdiu KEYNOTE-048 nebol dokázaný. Číselne horší výsledok PFS HR pre PEM v monoterapii a číselne lepší výsledok pre PEM v kombinovanej terapii boli štatisticky nesignifikantné.

V nepriamom porovnaní v analýze s časovo premenlivými HR v podskupine pacientov s CPS ≥ 1 dosiahol PEO



v ukazovateli PFS neboli reportované.

Výsledky sú reportované pre pacientov s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 1 , čo zahŕňa aj pacientov s CPS ≥ 20 . Považujeme to za primerané, keďže indikačné obmedzenie stanovuje len dolnú hranicu expresie PD-L1.

Výsledky sa nevzťahujú na pacientov s NPC. Medzinárodné odporúčania ESMO, Slovenská kooperatívna skupina pre nádory hlavy a krku ani oslovení klinickí odborníci nepovažujú NPC za súčasť HNSCC.

Kvalita života pacientov užívajúcich PEO alebo PECH bola v 15. týždni stabilná v porovnaní s východiskovou hodnotou. Nebol zistený klinicky významný rozdiel v kvalite života oproti režimu CECH.

Bezpečnostný profil PEO bol priaznivejší oproti komparátoru CECH, v prípade kombinovanej terapie PECH bol bezpečnostný profil v porovnaní s CECH podobný.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia KEYNOTE-048

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu KEYNOTE-048 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu PEO alebo PECH voči režimu CECH. NICE konštatoval, že štúdia KEYNOTE-048 je dobre vykonaná štúdia s nízkym rizikom bias pre všetky domény a aktuálne poskytuje najlepší dostupný dôkaz pre pembrolizumab v danej populácii pacientov. Kvôli otvorenému dizajnu štúdie mohlo vzniknúť riziko skreslenia pri hodnotení kvality života pacientmi. PFS bolo stanovené zaslepeným, nezávislým rádiologickým posúdením [35]. Výsledky boli reportované aj pre subpopulácie pacientov (pre hodnotenie relevantná subpopulácia pacientov s PD-L1 s CPS ≥ 1).

NMA:

V NMA sa autori snažili zahrnúť všetky relevantné RCTs u pacientov v prvej línii liečby R/M HNSCC. Nepredpokladáme zahrnutie štúdií s nízkou kvalitou, limitáciou môže byť zahrnutie starších štúdií (väčšina nad 10 rokov, 4 štúdie nad 20 rokov). Štúdie vytvárajú graficky znázornenú prepojenú sieť. Niektoré sledované ukazovatele (PFS, HRQoL) neboli dostupné pre všetky štúdie. Ako potenciálny modifikátor efektu liečiv bola určená expresia

PD-L1, pričom bola vykonaná aj analýza podskupín: ITT, CPS ≥ 1 a CPS ≥ 20 . Charakteristiky pacientov ako výkonnostné skóre či zastúpenie pacientov s metastázami boli medzi jednotlivými štúdiami najviac heterogénne, pričom meta-regresná analýza nebola vykonaná v dôsledku limitujúcich dostupných dát. Toto riziko bias bolo teda s analýzou podskupín na základe expresie PD-L1 eliminované len čiastočne. V analýze pacientov s CPS ≥ 1 boli takisto pacienti zahrnutí len zo štúdie KEYNOTE-048, z ostatných štúdií sa v tomto porovnaní použila populácia ITT.

V NMA bol použitý model náhodného efektu (z angl. random-effect model). V NMA nie sú reportované výsledky z jednotlivých zahrnutých štúdií ani diskutované rozdiely v priamom a nepriamom porovnaní. Interpretácia výsledkov zahŕňa intervaly kredibility a zdá sa byť vyvážená, dostupné sú výsledky pre všetky možné porovnania. NMA bola vypracovaná pre Merck and Co, Inc., čo predstavuje konflikt záujmov.

Validita NMA na základe ISPOR dotazníka [36] je zhodnotená v časti 9.6. v prílohe tohto hodnotenia (Tabuľka 50).

Externá validita

Klinická štúdia KEYNOTE-048

Externú validitu štúdie KEYNOTE-048 považujeme za dostatočnú. Populácia pacientov s CPS ≥ 1 tvorila väčšinu pacientov v štúdií. Výsledky boli reportované pre rôzne subpopulácie, CPS < 1 , CPS ≥ 1 a CPS ≥ 20 . Do skupiny CPS ≥ 1 boli zahrnutí aj pacienti s CPS ≥ 20 , čo považujeme za primerané, keďže indikačné obmedzenie nestanovuje hornú hranicu expresie PD-L1. Charakteristiky pacientov boli medzi jednotlivými ramenami v štúdií KEYNOTE-048 vyvážené. V dôsledku kritérií pre zahrnutie pacientov (ECOG 0 – 1) a kritérií pre vylúčenie pacientov (vylúčení pacienti s progresiou ochorenia ≤ 6 mesiacov po predchádzajúcej liečbe, s metastázami v CNS) mohli byť pacienti v štúdií v lepšom stave, ako pacienti s R/M HNSCC, ktorý by liečbu dostávali na Slovensku, čo môže mať vplyv na prognózu a efekt liečby. Väčšina populácie v štúdií predstavovala pacientov s rekurentným alebo metastatickým ochorením, pričom zastúpenie pacientov s metastázami bolo 70 %, čo považujeme za dostatočné pre požadovanú indikáciu. Štúdia KEYNOTE-048 nezahrňala pacientov s NPC. Hoci NPC patrí histologicky medzi skvamocelulárne karcinómy, chápe sa ako samostatná skupina s odlišnými prístupmi v liečbe. Slovenská kooperatívna skupina pre nádory hlavy a krku zahŕňa medzi HNSCC nádory vznikajúce v dutine ústnej, orofaryngu, hypofaryngu a laryngu [9]. Odborník C uviedol, že NPC býva tradične oddeľované od HNSCC, má vlastné odporúčania, inú prognózu, v Európe je výskyt raritný, NPC býva oddeľovaný v rámci štúdií. Rozdiely v liečbe sú najmä v skorých štádiách, v neskorších R/M štádiách sa liečba už podobá. Z jeho pohľadu nejde o rovnakú diagnózu. Odborník B potvrdil, že NPC a HNSCC považuje za dve rôzne nozologické jednotky. Odborník A tiež potvrdil, že pre NPC sa používajú iné terapeutické postupy a aj štúdie klinickej účinnosti sú vykonávané pre NPC osobitne. Odborník C považuje NPC a HNSCC taktiež za rozdielne diagnózy, no ocenil by zaradenie NPC k širšej skupine nádorov hlavy a krku, aby sa imunoterapia mohla použiť aj v týchto prípadoch.

NMA

Charakteristiky pacientov v jednotlivých štúdiách zahrnutých v NMA sú čo sa týka veku (medián 56 – 63) a zastúpenia mužov (69 – 92 %) len málo odlišné. Z pohľadu zastúpenia pacientov s R alebo M ochorením sú štúdie značne heterogénne, s najväčším zastúpením M pacientov v štúdií KEYNOTE-048 (70 %) a najmenším v štúdií CETMET (1 %). Do starších štúdií Forastiere 1992 a Jacobs 1992 boli zaradení pacienti aj v horšom výkonnostnom stave (ECOG 2 - 3). Výsledky boli získané (okrem štúdie KEYNOTE-048) z celej populácie pacientov s R/M HNSCC, nie len zo subpopulácie pacientov z CPS ≥ 1 , čo mohlo skresliť výsledok celej analýzy a prináša neistotu.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie [37, 38]

Bola nájdená prebiehajúca štúdia KEYNOTE-669/ECHO-304 (NCT03358472). Ide o randomizovanú, multicentrickú, otvorenú štúdiu fázy 3 v prvej línii liečby pacientov s R/M HNSCC. V štúdií bolo 89 pacientov randomizovaných v pomere 2 : 1 : 2 do dvoch intervenčných ramien: PEM + epakadostat (n = 35), PEM (n = 19) a jedného ramena s aktívnym komparátorom režimu EXTREME zahŕňajúceho CETU + CPT alebo KPT + 5-FU (n = 35). Štúdia má naplánované ukončenie v 06/2023, výsledky z klinickej účinnosti nie sú v súčasnosti dostupné.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Limitáciou je vykonanie nesystematickeho prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.
Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Pembrolizumab preukázal v monoterapii aj kombinácii s PT a 5-FU klinický prínos voči všetkým relevantným komparátorom, v prípade PEM prínos +■■■■ až +■■■■ QALY, v prípade PECH prínos +■■■■ až +■■■■ QALY. Kategorizovanie lieku Keytruda by predstavovalo pokrok v liečbe metastatického alebo neresekovateľného rekurentného HNSCC na Slovensku.

Liek Keytruda pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. **PEM v monoterapii** (PEMO) dosahuje ICUR voči PT vo výške **103,7-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / 1 QALY. **PEM v kombinácii s PT a 5-FU** (PECH) dosahuje ICUR voči PT vo výške **91,6-tisíc eur / 1 QALY**, prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / 1 QALY.

Aby bol liek Keytruda nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z môže byť výška ÚZP za jedno balenie lieku Keytruda použitého v prvej línii u pacientov s metastatickým alebo neresekovateľným rekurentným HNSCC s expresiou PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 :

- v monoterapii maximálne vo výške ■■■■ € za balenie, čo znamená zľavu ■■■■ % oproti úhrade lieku Keytruda v ZKL vo výške 2 877,62 eur,
- v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou PT a 5-FU maximálne vo výške ■■■■ € za balenie, čo znamená zľavu ■■■■ % oproti úhrade lieku Keytruda v ZKL vo výške 2 877,62 eur.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami KEYNOTE-048 z finálnej analýzy pri 10,7 – 13 mesačnom mediáne sledovania. V rámci Výzvy č. 1 doplnil DR novšie dáta pri mediáne sledovania 68,6 mesiacov (PEMO vs. CECH) a 69,2 mesiacov (PECH vs. CECH), bez aktualizovania výsledkov z nepriameho porovnania. Po Výzve č. 2 aktualizoval DR aj vstupné údaje frakčného polynomickeho modelu na základe aktualizovanej NMA zahŕňajúcej najnovšie dáta zo štúdie KEYNOTE s mediánom sledovania 69 mesiacov. **Farmako-ekonomický model aktualizovaný po Výzve č. 2 považujeme za základný scenár.** Výsledky nákladovej efektívnosti hodnotíme v súlade s požadovaným indikačným obmedzením pre podskupinu pacientov s CPS ≥ 1 .

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami. Model obsahuje všetky relevantné komparátory pre obe intervencie. Porovnanie s komparátorom CETU + PT + 5-FU (CECH) je na základe priamych údajov zo štúdie KEYNOTE-048, porovnanie s ostatnými komparátormi sa modelovalo na základe údajov z NMA s využitím časovo premenlivých HR. Na vyjadrenie okamžitých HR je použitý model frakčného polynómu druhého rádu. HR OS a HR PFS odvodené z NMA sú

aplikované na priame údaje ramien intervencie (PEMO alebo PECH). Vo všetkých prípadoch sa modelovanie na základe priamych údajov vykonáva do určitého týždňa, následne je aplikovaná parametrická funkcia. V modeli dodanom po Výzve č.2 sa priame údaje pre OS berú do 200. týždňa a priame údaje pre PFS do 78. týždňa, následne je do konca časového horizontu aplikovaná exponenciálna (pre OS) a log-normálna (pre PFS) parametrická funkcia.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**, podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- PSM je v onkológii štandardne používaným prístupom v ekonomických hodnoteniach. Model obsahuje všetky pre hodnotenie relevantné komparátory.
- V NICE aj CADTH bol predložený obdobný model, pričom obe agentúry tento typ modelu akceptovali. Agentúram bol predložený model obsahujúci dáta zo štúdie KEYNOTE-048 z finálnej analýzy (cut-off 02/2019) [35, 39].

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Vstupné charakteristiky pacientov sa v monoterapii a kombinovanej terapii líšia, dáta pochádzajú zo štúdie KEYNOTE-048, prehľad uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 14). Zvolený bol časový horizont 20 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou so zohľadnením pomeru mužov a žien, pričom počíta so zastúpením žien na úrovni 17 – 18 % podľa štúdie KEYNOTE-048. Základné nastavenie je z perspektívy platcu.

Tabuľka 14: Vstupné charakteristiky pacientov vo farmako-ekonomickom modeli

Charakteristika	PEM v monoterapii (PEMO)	PEM v kombinácii (PECH)
Vek	60,77	60,72
Hmotnosť	69,37 kg	68,17 kg
Povrch tela	1,60 m ²	1,74 m ²
Zastúpenie žien	17 %	18 %

Zdroj: [9]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**, hodnotu povrchu tela PEM v monoterapii sme upravili na hodnotu 1,75 m² v súlade s pôvodným podaním pre NICE. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- NICE považoval 20-ročný časový horizont za primeraný [18]. Použitá diskontácia je v súlade s legislatívnymi požiadavkami. Akceptujeme počiatkový vek vstupu do štúdie. Zohľadnenie rozdielnej úmrtnosti podľa pohlavia považujeme za štandardné.
- Povrch tela má vplyv na výpočet dávky pre liečivá používané ako komparátory aj liečivá používané ako súčasť intervencie (v prípade PEM použitého v kombinácii sa dávka PT a 5-FU počíta na základe povrchu tela). V štúdií KEYNOTE-048 bolo v každom ramene zastúpených 72 – 75 % belochov a 18 – 21 % aziatov. Podľa Sacco et al. [40] je v UK priemerný povrch tela onkologických pacientov 1,79 m² (95 % CI 1,78 – 1,80), 1,91 m² (1,90 – 1,92) u mužov a 1,71 m² (1,70 – 1,72) u žien. Analýza z dospeljej českej populácie onkologických pacientov uvádza priemerný povrch tela 1,78 m² (95 % CI 1,77 – 1,79) pri váhe 76,09 kg (75,58 – 76,60), u mužov 2,00 m² (1,99 – 2,01) pri váhe 83,43 kg (82,60 – 84,26) [41]. Vzhľadom na nižšiu váhu pacientov v štúdií KEYNOTE-048 a horší zdravotný stav (rekurentné, metastatické ochorenie) možno predpokladať menší povrch tela. Na základe protokolu k štúdií KEYNOTE-048 [42] sa mal povrch tela vypočítať podľa lokálnych odporúčaní, nebola teda určená presná metodika výpočtu, čo považujeme za problematické, keďže jednotný postup nie je zaužívaný. V prípade použitia vzorca podľa DuBois a DuBois: $BSA = 0.007184 \times \text{hmotnosť (kg)}^{0.425} \times \text{výška (cm)}^{0.725}$ [43] by pacienti s váhou 69,37 kg a povrchu tela 1,60 m² dosahovali výšku 144 cm, výpočtom podľa Mosteller [44], Gehan a George [45] či Haycock [46] ešte menej, čo považujeme v populácii pacientov s prevažným zastúpením mužov za nepravdepodobné.
- Hodnotu povrchu tela 1,60 m² považujeme za numerickú chybu. V podaní pre NICE po 2IA (cut-off 06/2018) bola uvedená pre subpopuláciu Európanov hodnota povrchu tela v monoterapii 1,75 m² pri hmotnosti 69,37 kg a v kombinovanej terapii 1,74 m² pri hmotnosti 68,17 kg [35 str. 155]. DR následne po výzve doplnil pre NICE dáta z FA (cut-off 02/2019), v ktorých sú charakteristiky pacientov zhodné s údajmi dodanými pre NIHO. Vzhľadom na rovnakú hmotnosť a predpoklad rovnakých pacientov v jednotlivých ramenách v 2IA a FA sme pre povrch tela v monoterapii použili hodnotu 1,75 m².

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR po Výzve č.1 doplnil do modelu výsledky z cut-off 02/2022 pri 69 mesačnom mediáne sledovania zo štúdie KEYNOTE-048. Po výzve č. 2 aktualizoval DR vstupné údaje frakčného polynómu, teda zapracoval do farmako-ekonomického modelu výsledky predloženej novej verzie NMA ktorá bola aktualizovaná o dostupné novšie dáta (pre štúdiu KEYNOTE-048 s cut-off v 02/2022).

DR berie do úvahy nežiadúce udalosti stupňa 3 a viac s výskytom $\geq 5\%$ pacientov. Pre režimy PEMO, PECH a CECH sa použili údaje zo štúdie KEYNOTE-048, pričom ich výskyt bol po Výzve č. 1 aktualizovaný na základe dát z 45 mesačného sledovania. Pre ostatné komparátory a výskyt AE v druhej línii liečby (následnej liečbe) používa DR údaje z viacerých štúdií s predmetnými terapiami.

V štúdiu KEYNOTE-048 v kontrolnom ramene mali pacienti po progresii ochorenia možnosť byť liečení inými terapiami cieľenými na PD-1 (imunoterapia checkpoint inhibítormi ako nivolumab). Z tohto dôvodu je v modeli použitá úprava OS dát štatistickou metódou 2-stage adjustment, čo má lepšie odrážať skutočný prínos pre pacientov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za **akceptovateľný**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Predloženie a zapracovanie najnovších dostupných dát zo štúdie KEYNOTE-048 považujeme za potrebné pre stanovenie nákladovej efektívnosti lieku Keytruda v požadovanej indikácii. DR zapracoval najnovšie dostupné dáta pre ramena intervencie a priameho komparátora, čo spôsobilo zníženie ICUR PEMO voči CECH o 2,1-tisíc €/QALY a zvýšenie ICUR PECH voči CECH o 5,7-tisíc €/QALY oproti pôvodne predloženému scenáru so staršími dátami zo štúdie KEYNOTE-048.
- DR po Výzve č. 1 predložil aktualizovanú verziu NMA, ale jej výsledky do farmako-ekonomického modelu nezapracoval. DR v odpovedi na Výzvu č. 1 uviedol: „Výsledky aktualizovanej NMA nepreukázali žiadne významné rozdiely v porovnaní s výsledkami pôvodnej NMA použitej v modeli.“ S týmto tvrdením sme sa nestotožnili, DR bol vyzvaný na zapracovanie najnovších dát a aktualizáciu údajov frakčného polynomickeho modelu. Model dodaný po Výzve č. 2 už obsahuje aktualizované údaje. Zapracovaním údajov z aktualizovanej NMA došlo v navýšení ICUR PEMO voči PT o 7,1-tisíc €/QALY a k navýšeniu ICUR PECH voči PT o 16,0-tisíc €/QALY oproti pôvodne predloženému scenáru so staršími údajmi z NMA.
- Po Výzve č. 1 predložil DR dokument, ktorý objasňuje, ako bol vypočítaný výskyt AE. Dáta pochádzajú z rozličných štúdií, časť z nich bola súčasťou NMA. Výskyt AE pre konkrétny komparátor pochádza z ramena štúdie s týmto komparátorom alebo je váženým priemerom hodnôt z jednotlivých štúdií s týmto komparátorom. Z časových dôvodov sme k podrobnému overovaniu nepristúpili. Nastavenie, ktoré je rovnaké aj v modeli dodanom po Výzve č. 2, akceptujeme. Vplyv nežiadúcich udalostí na výsledný ICUR je malý.
- Výber metódy 2-stage adjustment, ktorá upravuje OS dáta vzhľadom na zmenu liečby na imunoterapiu v ramene CECH akceptujeme. NICE-ERG tento výber považoval za najlepší z troch predložených štatistických metód [35].

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie (OS)

V prípade intervenčných ramien a priameho komparátora CECH je modelovanie OS na základe priamych údajov zo štúdie KEYNOTE-048 do 200. týždňa, následne je použitá exponenciálna parametrická funkcia až do konca časového horizontu. DR odôvodnil výber hraničného bodu pre aplikáciu priamych klinických údajov na základe analýzy pomerov rizík a výber parametrickej funkcie na základe AIC a BIC kritérií a vizuálnej inšpekcie a klinickej plauzibility výsledkov extrapolácií.

V prípade nepriamych komparátorov boli na priame údaje intervenčných ramien do 200. týždňa aplikované časovo premenlivé HR odvodené z frakčného polynomickeho modelu a od 200. týždňa bola aplikovaná parametrická funkcia. Vstupné údaje frakčného polynomickeho modelu pre OS sú k dispozícii v tabuľkách nižšie (Tabuľka 15, Tabuľka 16). Hodnoty AIC a BIC kritérií pre parametrizácie intervenčných ramien PEMO a PECH a komparátora CECH sú k dispozícii v tabuľkách (Tabuľka 17, Tabuľka 18), prehľad parametrizácií na obrázkoch (Obrázok 3, Obrázok 4, Obrázok 5, Obrázok 6).

Tabuľka 15: Vstupné údaje frakčného polynomickeho modelu pre OS, PEM v monoterapii, podskupina CPS ≥ 1

	PT + 5-FU	PT	PT + PATX	PT + CETU + PATX	PT + CETU
Parameter časovej premenlivosti					
p1					
p2					
Parametre účinnosti špecifické pre liečbu					
d0 (rozsah)					
d1 (tvar)					
d2 (tvar 2)					
Korelácia (tvar, rozsah)					

Zdroj: [odpoveď DR na Výzvu č. 2]

Tabuľka 16: Vstupné údaje frakčného polynomickeho modelu pre OS, PEM v kombinovanej terapii, podskupina CPS ≥ 1

	PT + 5-FU	PT	PT + PATX	PT + CETU + PATX	PT + CETU
Parameter časovej premenlivosti					
p1					
p2					
Parametre účinnosti špecifické pre liečbu					
d0 (rozsah)					
d1 (tvar)					
d2 (tvar 2)					
Korelácia (tvar, rozsah)					

Zdroj: [odpoveď DR na Výzvu č. 2]

Tabuľka 17: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre PEM v monoterapii a komparátor CECH

Funkcia	PEMO			CECH		
	AIC	BIC	Poradie	AIC	BIC	Poradie
Exponential						
Weibull						
Log-normal						
Log-logistic						
Gompertz						
Generalised gamma						

Zdroj: [model]

Tabuľka 18: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre PEM v kombinovanej terapii a komparátor CECH

Funkcia	PECH			CECH		
	AIC	BIC	Poradie	AIC	BIC	Poradie
Exponential						
Weibull						
Log-normal						
Log-logistic						
Gompertz						
Generalised gamma						

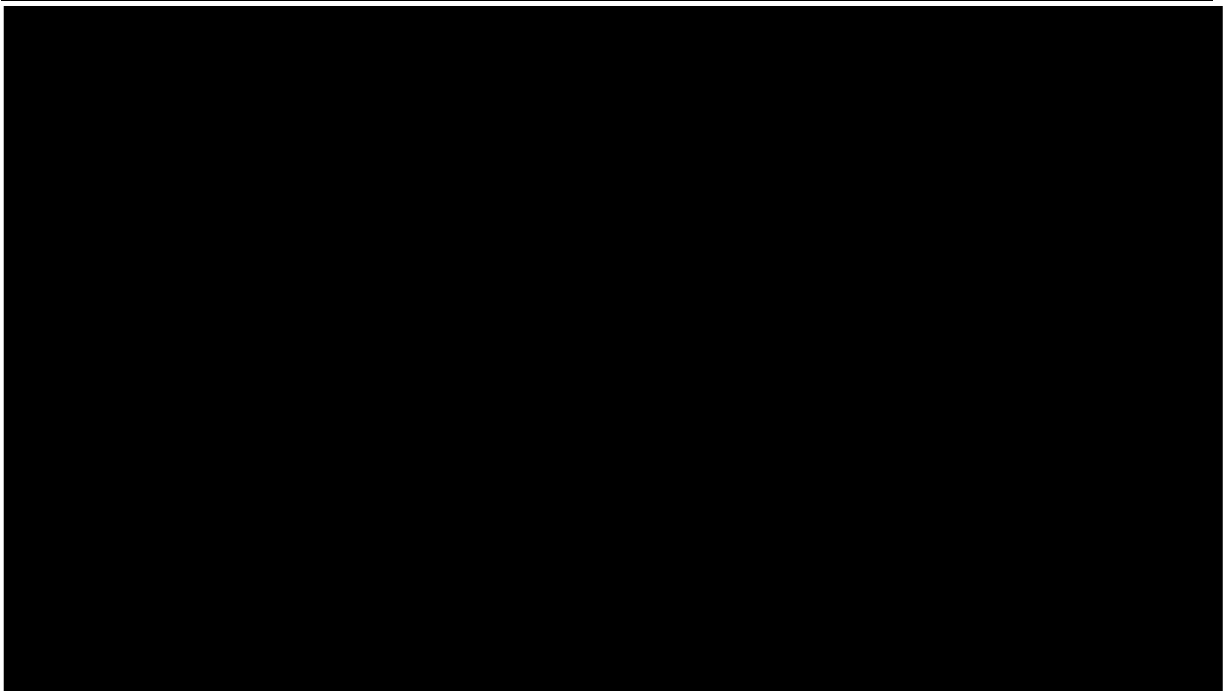
Zdroj: [model]

Obrázok 3: Prehľad parametrizácií OS v ramene PEMO



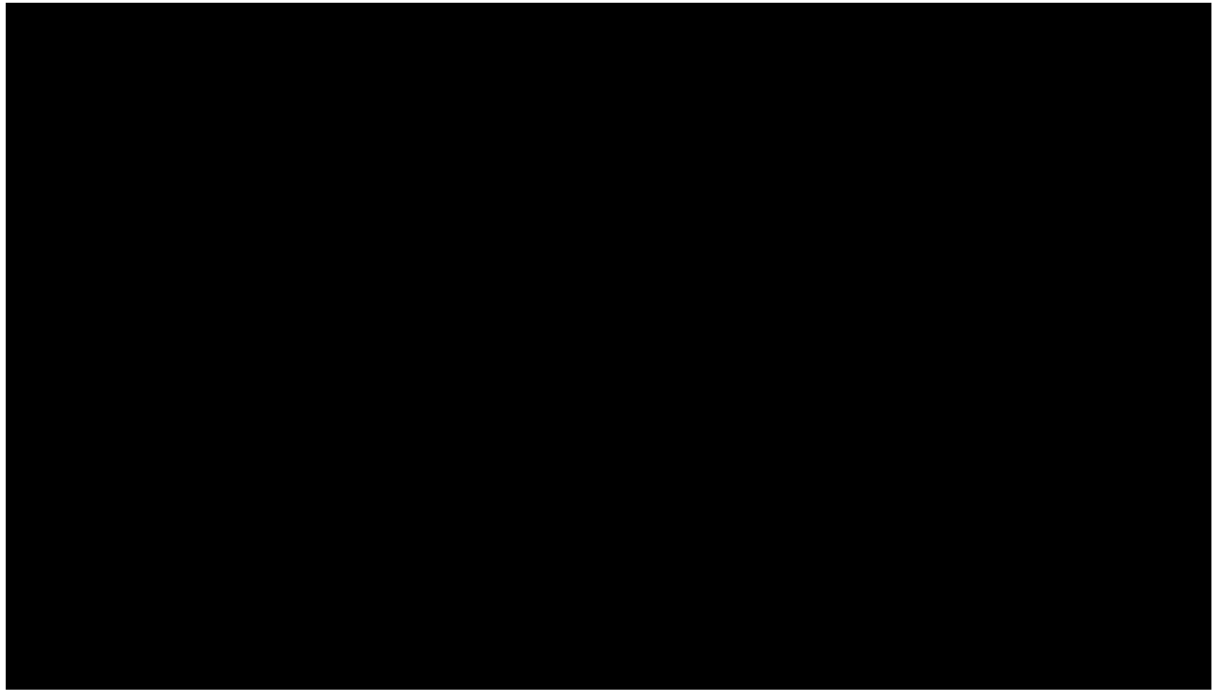
Zdroj: [model, spracované NIHO]

Obrázok 4: Prehľad parametrizácií OS v ramene PECH



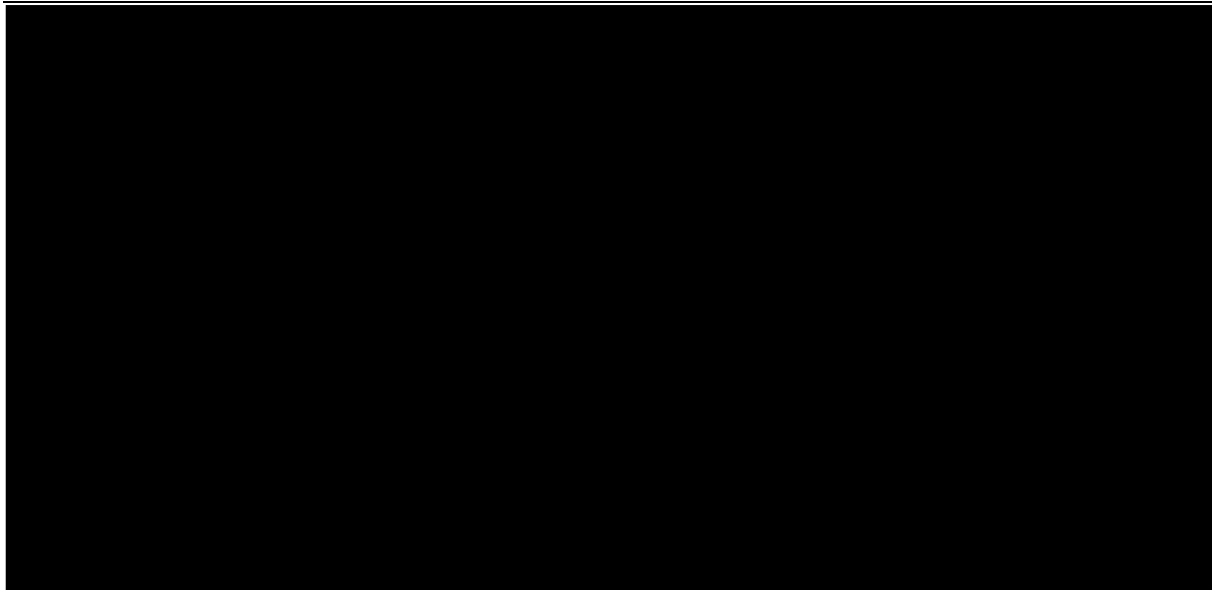
Zdroj: [model, spracované NIHO]

Obrázok 5: Prehľad parametrizácií OS v ramene CECH ako komparátor monoterapie PEMO



Zdroj: [model, spracované NIHO]

Obrázok 6: Prehľad parametrizácií OS v ramene CECH ako komparátor kombinovanej terapie PECH



Zdroj: [model, spracované NIHO]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber exponenciálnej funkcie **neakceptujeme**, pre parametrizáciu kriviek OS od 200. týždňa sme zvolili Weibullovu funkciu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme použitie priamych dát zo štúdie a použitie parametrizácie za účelom extrapolácie údajov od určitého bodu. NICE-ERG podporil použitie priamych dát, pokiaľ je stále dostatok pacientov nažive. NICE akceptoval použitie priamych dát OS do 80. týždňa (NICE hodnotil dáta z kratšieho sledovania), následné modelovanie pomocou parametrických funkcií a rovnako využitie časovo premenlivých HR z frakčného polynomickeho modelu aplikovaných na intervenčné ramená do 80. týždňa [35].
- Akceptujeme využitie priamych dát do 200. týždňa tak, ako bolo dodané v odpovedi DR na Výzvu č. 1 a Výzvu č. 2. Nastavenie je však spojené s neistotou, keďže DR dostatočne nepreukázal, prečo práve 200.

týždeň je najvhodnejší. Model umožňuje vybrať ako bod 0. týždeň, 115. týždeň a 200 týždeň. Z uvedeného výberu považujeme 200. týždeň za najvhodnejší z hľadiska vizuálneho fitu s K-M dátami.

- NICE preferoval pre parametrizáciu OS použiť Weibullovu funkciu. NICE-ERG upozornil, že log-logistická a log-normálna funkcia majú pridlhý chvost a dochádza u nich k poklesu rizík v čase, čo je klinicky nepravdepodobné. NICE-ERG vybral Weibullovu funkciu aj na základe konzultácie s klinickými odborníkmi [18].
CADTH preferoval pre parametrizáciu OS použiť exponenciálnu funkciu. Podľa CADTH použitými extrapoláciami v základnom scenári dochádza k nereálnym počtom žijúcich pacientov po 10 rokoch [39].
- Po zapracovaní novších dát sme overili klinickú plauzibilitu použitých funkcií. Projekcie v slovenskom modeli sme porovnávali s nastavením, ktoré hodnotil NICE. Závety NICE ku parametrizácii sme vyhodnotili ako relevantné aj pre slovenský model. DR navrhnutá exponenciálna funkcia v ramene PEMO ani v ramene PECH neposkytuje v dlhodobom časovom horizonte klinickú plauzibilitu kvôli dlhému chvostu, čo platí aj pre parametrizácie funkciami generalizovaná gamma, log-normálna a log-logistická. Pri parametrizácii Gompertzovou funkciou dochádza v ramenách PEMO a PECH ku skokovému zníženiu OS, čo považujeme za veľmi konzervatívne.
- Pre parametrizáciu dát OS od 200. týždňa NIHO preferuje použitie Weibullovej funkcie pre PEMO, PECH aj CECH. Zmena parametrizácie zvýšila ICUR PEMO voči PT o 5,4-tisíc €/QALY a zvýšila ICUR PECH voči PT o 7,5-tisíc €/QALY oproti základnému scenáru. Rozdiely v štatistickom fite medzi Weibull a exponenciálnou funkciou považujeme za malé.
- Nižšie uvádzame porovnanie miery OS odhadovaného rôznymi funkciami oproti klinickým údajom zo štúdie KEYNOTE-048. V piatom roku produkuje najviac plauzibilné hodnoty v monoterapii [redacted] (Tabuľka 19), v kombinovanej terapii [redacted] (Tabuľka 20).

Tabuľka 19: Porovnanie percentuálnej miery OS na základe dát zo štúdie KEYNOTE-048 pri mediáne sledovania 69 mesiacov a miery OS odhadovaného parametrizáciou v jednotlivých časových bodoch. Údaje pre monoterapiu.

	1-ročné prežívanie v %		2-ročné prežívanie v %		5-ročné prežívanie v %	
	PEMO	CECH	PEMO	CECH	PEMO	CECH
KEYNOTE-048	■	■	■	■	■	■
Exponential	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■
Log-normal	■	■	■	■	■	■
Log-logistic	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■
Generalised gamma	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [model]

Tabuľka 20: Porovnanie percentuálnej miery OS na základe dát zo štúdie KEYNOTE-048 pri mediáne sledovania 69 mesiacov a miery OS odhadovaného parametrizáciou v jednotlivých časových bodoch. Údaje pre kombinovanú terapiu.

	1-ročné prežívanie v %		2-ročné prežívanie v %		5-ročné prežívanie v %	
	PECH	CECH	PECH	CECH	PECH	CECH
KEYNOTE-048	■	■	■	■	■	■
Exponential	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■
Log-normal	■	■	■	■	■	■
Log-logistic	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■
Generalised gamma	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [model]

Prežívanie bez progresie (PFS)

V prípade modelovania PFS postupoval DR obdobne ako pri OS. Priame intervenčné dáta sú brané do 78. týždňa, následne bola do konca časového horizontu aplikovaná log-normálna funkcia pre intervenčné ramená PEMO, PECH a CECH. V prípade nepriamych komparátorov boli na intervenčné ramená aplikované časovo premenlivé HR pochádzajúce z frakčného polynomickeho modelu na základe dát z NMA. Prehľad vstupných údajov frakčného polynomickeho modelu je v tabuľkách nižšie (Tabuľka 21, Tabuľka 22).

Hraničný bod pre aplikáciu priamych klinických údajov bol zvolený na základe analýzy pomerov rizík a výber parametrickej funkcie na základe AIC a BIC kritérií a vizuálnej inšpekcie a klinickej plauzibility výsledkov extrapolácií. Prehľad kritérií AIC a BIC v ukazovateli PFS je zobrazené nižšie (Tabuľka 23, Tabuľka 24). Prežívanie bez progresie bolo limitované krivkou celkového prežívania, viď prehľad parametrizácií v jednotlivých ramenách (Obrázok 7, Obrázok 8, Obrázok 9, Obrázok 10).

Tabuľka 21: Vstupné údaje frakčného polynomickeho modelu pre PFS, PEM v monoterapii, podskupina CPS ≥ 1

	PT + 5-FU	PT	PT + PATX	PT + CETU + PATX	PT + CETU
Parameter časovej premenlivosti					
p1					
p2					
Parametre účinnosti špecifické pre liečbu					
d0 (rozsah)					
d1 (tvar)					
d2 (tvar 2)					
Korelácia (tvar, rozsah)					

Zdroj: [odpoveď DR na Výzvu č. 2]

Tabuľka 22: Vstupné údaje frakčného polynomickeho modelu pre PFS, PEM v kombinovanej terapii, podskupina CPS ≥ 1

	PT + 5-FU	PT	PT + PATX	PT + CETU + PATX	PT + CETU
Parameter časovej premenlivosti					
p1					
p2					
Parametre účinnosti špecifické pre liečbu					
d0 (rozsah)					
d1 (tvar)					
d2 (tvar 2)					
Korelácia (tvar, rozsah)					

Zdroj: [odpoveď DR na Výzvu č. 2]

Tabuľka 23: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre PEM v monoterapii a komparátor CECH

Funkcia	PEMO			CECH		
	AIC	BIC	Poradie	AIC	BIC	Poradie
Exponential						
Weibull						
Log-normal						
Log-logistic						
Gompertz						
Generalised gamma						

Zdroj: [9 model]

Tabuľka 24: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre PEM v kombinovanej terapii a komparátor CECH

Funkcia	PECH			CECH		
	AIC	BIC	Poradie	AIC	BIC	Poradie
Exponential						
Weibull						
Log-normal						
Log-logistic						
Gompertz						
Generalised gamma						

Zdroj: [9 model]

Obrázok 7: Prehľad parametrizácií PFS v ramene PEMO



Zdroj: [model, spracované NIHO]

Obrázok 8: Prehľad parametrizácií PFS v ramene PECH



Zdroj: [model, spracované NIHO]

Obrázok 9: Prehľad parametrizácií PFS v ramene CECH ako komparátor monoterapie PEMO



Zdroj: [model, spracované NIHO]

Obrázok 10: Prehľad parametrizácií PFS v ramene CECH ako komparátor kombinovanej terapie PECH



Zdroj: [model, spracované NIHO]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber log-normálnej funkcie **neakceptujeme**, pre parametrizáciu kriviek PFS od 78. týždňa sme zvolili exponenciálnu funkciu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Z dôvodu nedostupnosti výsledkov NMA v ukazovateli PFS pre komparátor PT + PATX sa v základnom scenári v modeli predpokladá, že vstupné údaje frakčného polynomickeho modelu pre PT + PATX sú zhodné s PT + 5-FU (viď Tabuľka 21, Tabuľka 22). Vzhľadom na podobnosť režimov toto nastavenie akceptujeme.

- V súlade s NICE akceptujeme použitie priamych dát zo štúdie a následné použitie parametrizácie za účelom extrapolácie údajov od určitého bodu. NICE akceptoval použitie priamych dát OS do 52. týždňa (NICE hodnotil dáta z kratšieho sledovania), akceptoval následné modelovanie pomocou parametrických funkcií a rovnako využitie časovo premenlivých HR z frakčného polynomiálneho modelu aplikovaných na intervenčné ramená do 52. týždňa [35].
- Model umožňuje vybrať ako hraničný bod 0. týždeň, 60. týždeň a 78. týždeň. Z uvedeného výberu považujeme 78. týždeň za najvhodnejší z hľadiska vizuálneho fitu s K-M dátami.
- NICE pre parametrizáciu PFS ponechal exponenciálnu funkciu pôvodne navrhnutú DR [35].
- Po zapracovaní novších dát sme overili klinickú plauzibilitu použitých funkcií. DR navrhnutá log-normálna funkcia v ramene PEMO ani v ramene PECH neposkytuje v dlhodobom časovom horizonte klinickú plauzibilitu, keďže dochádza k jej pretínaniu krivkou OS (pričom kvôli limitácii krivkou OS nadobúda krivka PFS jej hodnoty). Za vhodnú považujeme parametrizáciu exponenciálnou alebo Weibullovou funkciou, ktoré krivku OS v časovom horizonte 20 rokoch v ramenách PEMO a PECH nepretínajú. Z dôvodu mierne lepšieho štatistického fitu preferujeme exponenciálnu funkciu pred Weibullovou funkciou.
- Pre parametrizáciu dát PFS od 78. týždňa NIHO preferuje použitie exponenciálnej funkcie pre PEMO, PECH aj CECH. Zmena parametrizácie zvýšila ICUR pre PEMO voči PT o 1,9-tisíc €/QALY a pre PECH voči PT o 0,4-tisíc €/QALY oproti základnému scenáru.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos PEM časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, vyprchanie prínosu sme nastavili na 10 rokov. Podrobnú diskusie uvádzame v bodoch nižšie:

- Klinickí odborníci pre NICE sa vyjadrili, že prínos PEM môže trvať do 10 rokov, ale zdôraznili, že dlhodobé dáta zo štúdie KEYNOTE-048 nie sú dostupné. Podľa klinického odborníka nemožno trvanie terapeutického efektu preniesť z jednej oblasti ochorenia na inú kvôli rozdielom vo fyziológii a genetickom profile nádorov. Komisia pripustila, že efekt liečby PEM môže pretrvávajúť aj po skončení jeho užívania, no jeho trvanie je neisté. NICE-ERG preferoval použiť 5-ročný efekt liečby PEM, teda aplikovať HR = 1 na ramená PEMO, PECH a CECH 5 rokov po začiatku liečby, čo znamená 3 roky po skončení liečby PEM. Komisia NICE považovala 5-ročný efekt liečby za vhodnejší a konzistentný s hodnotením nivolumabu v indikácii HNSCC [18].
- CADTH preferoval použitie vyprchania liečby po 5 rokoch [39].
- DR predložil novšie dáta OS a PFS, za základe ktorých konštatujeme prínos liečby PEM aj v 5. roku. Vyprchanie prínosu PEM sme nastavili na 10 rokov, čo je v súlade s optimistickými odhadmi klinických odborníkov v NICE. Táto zmena spôsobí zvýšenie ICUR PEMO voči PT o 4,4-tisíc €/QALY a zvýšenie ICUR PECH voči PT o 4,4-tisíc €/QALY.

5.2.5. Údaje o kvalite života

V modeli sú zapracované dve možnosti výpočtu QALY. DR v základnom scenári predložil možnosť, ktorá pre výpočet QALY využíva fixný lineárny regresný model, ktorý má brať do úvahy kovariáty pre závažné AE, ECOG skóre, výskyt progresie ochorenia a čas do smrti. V odpovedi na Žiadosť o súčinnosť č. 1 DR uviedol, že tvorcovia modelu preferovali fixný regresný model pred strednými hodnotami a týmto prístupom chceli zachytiť vplyv relevantných premenných na utility a upraviť tak zároveň potenciálne nerovnováhy medzi liečebnými ramenami. DR použil hodnoty kvalít života uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 25), v závislosti od stavu pacienta a použitia intervencie v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou. Model používa rovnaké utility pre každú intervenciu. V modeli sa aplikuje zníženie utility vzhľadom na vek pacienta podľa Ara a Brazier, 2010 [47]. Pre pacientov sa 0 – 183 dní pred smrťou v modeli aplikuje dekrement utility (Tabuľka 26).

Tabuľka 25: Prehľad kvality života podľa stavu

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
	Monoterapia aj kombinovaná terapia
Pred progresiou	0,7653
Po progresii	0,7050

Zdroj: [9]

Tabuľka 26: Započítanie disutilít v čase pred smrťou

Čas pred smrťou v dňoch	Hodnota dekrementu kvality života	
	Monoterapia	Kombinovaná terapia
0 – 30	0,3235	0,3186
30 – 60	0,1608	
60 – 90	0,1608	
90 – 180	0,0495	
180 – 365	-	

Zdroj: [9]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Pre stav po progresii sme použili v súlade s finálnym odporúčaním NICE a podaním v ČR hodnotu utility 0,66. Zmena spôsobí navýšenie ICUR PEMO oproti PT o 3,8-tisíc €/QALY a navýšenie ICUR PECH oproti PT o 3,5-tisíc €/QALY. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Súhlasíme s použitím lineárneho regresného modelu v súlade s podaním v ČR a v Anglicku.
- NICE konštatoval, že hodnota utility v stave progresie je príliš vysoká a mala by byť použitá nižšia hodnota pochádzajúca z publikovanej literatúry. Predložená hodnota pochádza z dotazníka EQ-5D zo štúdie KEYNOTE-048, pričom kvalita života pacientov bola meraná 30 dní po progresii, nie aj neskôr. Komisia NICE sa zhodla, že tento postup mohol vplyvom informačnej cenzúry nadhodnotiť kvalitu života u pacientov v progresii, ktorí sú po progresii metastatického ochorenia zvyčajne v zlom zdravotnom stave. Komisia sa rozhodla použiť hodnotu utility v stave progresie 0,66. Táto hodnota pochádza zo štúdie CheckMate 141 s PD-1 ligandom nivolumabom v indikácii R/M HNSCC po predchádzajúcej liečbe PT. Populácia v štúdiu CheckMate 141 tak predstavovala trochu inú populáciu ako je populácia s R/M HNSCC v prvej línii liečby, čo komisia uznala, napriek tomu preferovala použiť nižšiu hodnotu zo štúdie CheckMate 141 [18].
- SÚKL v ČR konštatoval, že DR použil pre stav bez progresie hodnotu utility zo štúdie KEYNOTE-048 a pre stav v progresii hodnotu utility zo štúdie CheckMate 141 vzhľadom k tomu, že použitie hodnoty v stave progresie zo štúdie KEYNOTE-048 by mohlo nadhodnocovať prínosy hodnotenej intervencie [48]. Toto nastavenie a argumentáciu vnímame ako rovnaké, ktoré v odporúčaní preferoval a použil NICE. SÚKL tieto hodnoty utilít akceptoval.
- Pre aplikovanie disutility v čase pred smrťou sú použité hodnoty zo štúdie KEYNOTE-048. NICE konštatoval, že rovnako ako v prípade hodnôt kvality života po progresii existuje riziko informačnej cenzúry [18]. Nastavenie akceptujeme.
- Akceptujeme použité zníženie utility vzhľadom na vek pacienta podľa Ara a Brazier, 2010.

5.2.6. Náklady

Jednotkové náklady na lieky

DR v modeli predloženom po Výzve č. 2 pre výpočet použil náklady odvodené z úhrady podľa ZKL z 3/2023, prehľad v tabuľke (Tabuľka 27). Cisplatina sa v ZKL nenachádza, úhrada pochádza zo Zoznamu liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie [49]. DR uvádza, že dávkovanie a frekvencia podávania liečiv (Tabuľka 28) vychádzala z ich SPC.

Tabuľka 27: Náklady na liečivá podľa ZKL 03/2023

Liečivo	Obsah liekovky	Úhrada podľa ZKL 03/2023
Pembrolizumab	100 mg	■*
Cetuximab	100 mg	172,14 €
5-fluorouracil	1 000 mg	4,40 €
	5 000 mg	15,73 €
Paklitaxel	30 mg	5,70 €
	100 mg	18,94 €
	300 mg	44,63 €
Cisplatina	50 mg	15,00 €
	100 mg	34,87 €
Karboplatina	50 mg	3,75 €
	150 mg	11,24 €
	450 mg	33,74 €

* Vychádza z navrhovanej úhrady lieku Keytruda 100 mg/ml.

Zdroj: [model]

Tabuľka 28: Prehľad dávkovania jednotlivých liečiv, ktoré sú súčasťou intervencie a relevantných komparátorov

Liečivo	Jednotlivá dávka	Frekvencia
Pembrolizumab	200 mg	Raz za 3 týždne
5-fluorouracil	1000 mg/m ²	1.-4. deň každého 3-týždňového cyklu
Cisplatina (ak je súčasťou PECH)	100 mg/m ²	Raz za 3 týždne
Cisplatina (ak je súčasťou komparátorov)	75 mg/m ²	Raz za 3 týždne
Karboplatina	500 mg	Raz za 3 týždne
Cetuximab	Počiatočná v prvom cykle: 400 mg/m ² Následné dávky: 250 mg/m ²	Raz týždenne
Paklitaxel	175 mg/m ²	Raz za 3 týždne

Zdroj: [9]

Potrebná dávka sa pre liečivá (okrem PEM a KPT) počíta podľa plochy tela pacienta, pričom DR používa údaje plochy tela zo štúdie KEYNOTE-048 – 1,60 m² pre porovnanie PEM s komparátormi a 1,74 m² pre porovnanie PECH s komparátormi.

Spôsob výpočtu nákladov na dávku prebieha v modeli cez výpočet potrebných liekoviek daného liečiva (spôsob výpočtu je diskutovaný v časti Zahrnutie odpadu).

Na rozdiel od liečebného cyklu v dĺžke 3 týždne, dĺžka jedného cyklu v modeli predstavuje 1 týždeň. Náklady v prípade liečiv PEM, 5-FU a PATX sa započítavajú každý tretí modelovaný cyklus, v prípade CETU každý modelovaný cyklus. Nižšie uvádzame náklady na 1 liečebný cyklus (3 týždne) alebo 1 modelovaný cyklus v prípade CETU, v závislosti od povrchu tela (Tabuľka 29). S nákladmi na platinu (CPT alebo KPT) DR v modeli nepočíta, považuje ich za nulové, čo odôvodnil tým, že nie sú v zmysle SPC indikované na liečbu HNSCC.

Tabuľka 29: Prehľad nákladov použitých v modeli na jednotlivé liečivá, vychádzajú z priemerných hodnôt povrchu tela pacientov

Liečivo	Náklady na 1 liečebný cyklus (3 týždne)	
	Povrch tela 1,6019 m ²	Povrch tela 1,7365 m ²
Pembrolizumab	■ €	■ €
5-fluorouracil	24,53 €	24,53 €
Paklitaxel	44,63 €	50,33 €
Cisplatina	0 €	0 €
Karboplatina	0 €	0 €
Liečivo	Náklady na 1 modelovaný cyklus (1 týždeň)	
	Povrch tela 1,6019 m ²	Povrch tela 1,7365 m ²
Cetuximab	1. modelovaný cyklus 1204,98 € Nasledujúce 860,70 €	1. modelovaný cyklus 1 204,98 € Nasledujúce 860,70 €

Zdroj: [model]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Pôvodné nastavenie **neakceptujeme**, viaceré parametre sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 03/2023 [50], výšky ÚZP sú zhodné s predloženými, nastavenie **akceptujeme**.
- DR nemodeluje náklady na PT. Argument, že sa PT neindikuje na liečbu HNSCC podľa SPC **neakceptujeme**, keďže sám DR žiada o kategorizáciu režimu PECH, ktorého súčasťou je aj PT použitá off-label. Off-label použitie na HNSCC je aj v prípade PATX, ktorého náklady DR zahrnul. Vzhľadom na to, že PT je štandardne hrazená nad rámec ZP, náklady na PT vrátane nákladov na podanie sme zahrnuli. Z dôvodu nízkej úhrady má zapracovanie nákladov na PT nízky dopad na výsledok (zníženie ICUR PEMO voči PT o ■ €/QALY a zvýšenie ICUR PECH voči PT o ■ €/QALY oproti základnému scenáru).
- Pre cisplatinu použitú spolu s intervenciou v režime PECH alebo CECH uvažuje DR o jednotlivých dávke 100 mg/m², čo je v súlade s dávkovaním v štúdií KEYNOTE-048. Pre niektoré režimy, ktorých je CPT súčasťou (z nich relevantný komparátor PT + PATX) uvažuje DR o jednotlivých dávke 75 mg/m². DR nevysvetlil, prečo by mala byť v týchto prípadoch použitá nižšia dávka CPT. Nastavenie **neakceptujeme**, dávku pre režim PT + PATX sme upravili na 100 mg/m² CPT, čím sme zjednotili dávku CPT vo všetkých relevantných komparátoroch. Dopad tejto zmeny na výsledok je zanedbateľný, pri započítaní nákladov na PT spôsobí zníženie ICUR PEMO voči PT+PATX o ■ €/QALY a zníženie ICUR PECH voči PT + PATX o ■ €/QALY oproti základnému scenáru.
- V prípade karboplatiny sa dávka má určiť ako 5 AUC, dávka pre každého pacienta bude preto individuálna. Nastavenie fixnej hodnoty 500 mg **akceptujeme**, je ale spojené s neistotou.
- DR v režime PT predpokladá rôzne zastúpenie CPT a KPT. V prípade komparátora PT predpokladá 100 % zastúpenie CPT, v ostatných komparátoroch vrátane intervencie PECH predpokladá zastúpenie 42 % CPT a 58 % KPT. **Akceptujeme** nastavenie DR, zastúpenie je v súlade so štúdiou KEYNOTE-048. S ohľadom na vyjadrenie oslovených odborníkov na Slovensku predpokladáme zameniteľnosť oboch intervencií.
- Liečivo PATX má v modeli v niektorých prípadoch (relevantný komparátor PT + PATX) nastavenú jednotlivú dávku 135 mg/m², čo vedie k nižším nákladom ako pri DR uvažovanej dávke 175 mg/m², pričom DR nesúlad v použitej dávke nevysvetlil. Podľa SPC je zvyčajné dávkovanie 175 mg/m², hoci PATX je v prípade indikácie HNSCC používaný off-label. Pôvodné nastavenie **neakceptujeme**, jednotlivú dávku 175 mg/m² sme nastavili pre všetky komparátory. Zmena viedla k minimálnym zmenám ICUR, zníženie ICUR PEMO o ■ € voči PT + PATX a zníženie ICUR PECH o ■ € voči PT + PATX oproti základnému scenáru.
- Liečivo 5-FU sa podáva 1. – 4. deň každého 3-týždňového cyklu. Vypočítaná dávka predstavuje 1 602 – 1 737 mg denne, spolu 6408 – 6948 mg v priebehu 4 dní. Pri výpočte nákladov na 5-FU uvažuje DR o použití kombinácie liekov 1 x 5000 mg a 2 x 1000 mg. Toto nastavenie **neakceptujeme**. V súlade s SPC sa má otvorená ampulka okamžite použiť, zriedený roztok je možné použiť 24 hodín. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď [13]. Pokiaľ uvažujeme, že z jednej liekovky sa pripravuje dávka pre jedného pacienta, každý deň v prípade hospitalizácie aj ambulantnej liečby sa pripravuje nová dávka

s použitím dvoch 1000 mg liekoviek, za 4 dni spolu 8 x 1000 mg. Nastavenie sme zmenili, zmena viedla k navýšeniu ICUR PECH voči PT o ■■■ € (oproti ICUR v základnom scenári).

- Ako bolo diskutované v časti 5.2.2., **neakceptujeme** rozdielny povrch tela v dvoch ramenách s intervenciou pri podobnej váhe, keďže údaj pre monoterapiu považujeme za numerickú chybu. Povrch tela pre monoterapiu sme upravili na 1,75 m² v súlade v pôvodným podaním pre NICE [35 str. 155]. Nastavenie je spojené s neistotou z dôvodu, že hodnota smerodajnej odchýlky nebola zmenená. Po ponechaní predchádzajúcich úprav jednotkových nákladov dochádza k zníženiu ICUR PEMO voči PT + PATX o ■■■ € s nastavením 1,75 m² oproti nastaveniu 1,6 m².
- Z dôvodu komplexného spracovania modelu nebolo možné opraviť všetky chyby na hárku „CostData“, aby prebiehal výpočet nákladov na jednotlivé liečivá (konkrétne CPT, KPT a 5-FU) správne. V prípade nákladov na KPT sme ponechali v modeli nekategorizované balenie liekoviek s obsahom 600 mg, v prípade CPT sme v modeli ponechali liekovky s obsahom 10 mg, ktoré nie je súčasťou zoznamu liekov uhrádzaných nad rámec kategorizácie. Náklady v oboch prípadoch sme nastavili nereálne vysoké, takže algoritmus s použitím takýchto liekoviek nepočíta. V prípade 5-FU bol počet potrebných liekoviek nastavený na hárku „Costs“ ručne.

Zotrvanie na liečbe (ToT)

DR modeloval zotrvanie na liečbe (ToT z angl. Time on treatment) pre intervencie PEMO, PECH na základe priamych údajov zo štúdie KEYNOTE-048, pričom maximálny čas užívania PEM bol 35 cyklov v trvaní 3 týždne (~ 2 roky). V prípade režimu CECH sú taktiež použité dáta zo štúdie KEYNOTE-048. Pre ostatné nepriame komparátory DR predpokladá, že pacienti zotrvávajú na liečbe až do progresie ochorenia alebo smrti, čokoľvek nastane skôr. Krivky ToT sú preto pre tieto komparátory zhodné s ich krivkami PFS.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Užívanie PEM maximálne 2 roky je v súlade so štúdiou KEYNOTE-048. Klinickí odborníci pre NICE potvrdili, že ukončenie podávania PEM po dvoch rokoch je v tomto prípade primerané, NICE tento postup akceptoval [18].

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu, pričom používa metódu Simpsonovho 1/3 pravidla (korekcia v rámci cyklu), ktorá má znižovať skreslenia pri výpočte kumulatívnych výsledkov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Model predložený v NICE korekciu na polovicu cyklu neobsahoval. DR dostatočne nevysvetlil, prečo by mala byť v tomto prípade použitá práve metóda Simpsonovho 1/3 pravidla a nie štandardná korekcia na polovicu cyklu. NIHO preto preferuje použitie korekcie na polovicu cyklu, v tomto prípade „Life table method“. Zmenou nastavenia dochádza k navýšeniu ICUR pre PEMO voči PT o ■■■ € a k zníženiu ICUR pre PECH voči PT o ■■■ € oproti základnému scenáru.

Náklady na následnú liečbu

Pri percentuálnom zastúpení pacientov vhodných na 2. líniu liečby a zastúpení jednotlivých liekov v následnej liečbe vychádzal DR z kvalitatívneho prieskumu (Delphi panel) vykonaného spoločnosťou Pharm-In [8] na pracoviskách špecializujúcich sa na manažment pacientov s R/M HNSCC. V odpovedi na Žiadosť o účinnosť č.1 DR doplnil publikáciu z tohoto prieskumu. Podiel pacientov vhodných na 2. líniu liečby predstavuje podľa prieskumu 52,85 %.

DR podobne ako pri výbere komparátora uvažuje o liečivách KPT a CPT jednotne ako PT. Najčastejšie by sa v skupine pacientov predliečených PEM používala kombinácia CETU + PT + PATX (48,45 %), v skupine pacientov predliečených iným režimom monoterapia PATX (33,15 %) (Tabuľka 30). DR ďalej vzhľadom na možnosti modelu zahrnul len niektoré režimy následnej terapie, pričom zastúpenie pacientov na liečebné režimy nanovo prepočítal, aby spoločné zastúpenie vybraných režimov predstavovalo 100 % (Tabuľka 31). Výber následnej liečby v modeli nemá vplyv na úmrtnosť či kvalitu života pacientov vzhľadom na použitie typu modelu PSM. Náklady na následnú

liečbu a nežiadúce účinky spojené s danými liečebnými režimami sú aplikované v modeli jednorazovo pri prechode zo stavu bez progresie do stavu progresie.

Tabuľka 30: Percentuálne zastúpenie pacientov s R/M HNSCC na jednotlivých typoch 2. línie liečby na základe prieskumu

Liečebný režim	Predliečení pembrolizumabom	Predliečení iným režimom
PT + 5-FU	22,59 %	3,71 %
PT + PATX	8,32 %	0,00 %
CETU + PT + PATX	48,45 %	0,00 %
CETU + PT	14,86 %	0,00 %
CETU	0,52 %	3,71 %
DOTX	0,74 %	3,71 %
PATX	0,74 %	33,15 %
Metotrexát	0,37 %	22,28 %
KPT	3,41 %	0,00 %
Navelbín + PT	0,00 %	26,00 %
5-FU per os (kapecitabín)	0,00 %	7,43 %
Spolu	100,00 %	100,00 %

Zdroj: [9]

Tabuľka 31 Prevážené zastúpenie 2. línie liečby použité v modeli

Liečebný režim	Predliečení PEM v monoterapii	Predliečení PEM v kombinácii	Predliečení iným režimom
DOTX	0,91 %	2,23 %	5,58 %
PATX	0,91 %	2,23 %	49,79 %
PT + PATX	10,18 %	24,99 %	0,00 %
PT + 5-FU	27,63 %	67,87 %	5,58 %
CETU	0,64 %	1,56 %	5,58 %
CETU + PT + PATX	59,28 %	nie je ako možnosť v modeli	0,00 %
Metotrexát	0,45 %	1,12 %	33,74 %
Spolu	100,00 %	100,00 %	100,00 %

Zdroj: [9]

DR sme požiadali o vysvetlenie, z čoho vychádzalo zastúpenie pacientov na následnej liečbe pre PEM v kombinácii a pre PEM v monoterapii a prečo v prípade následnej liečby po PECH chýba liečebný režim druhej línie CETU + PT + PATX. DR v odpovedi na Žiadosť o súčinnosť č.1 doplnil vyjadrenie Slovenskej kooperatívnej skupiny pre nádory hlavy a krku, podľa ktorej sa výsledky kvalitatívneho prieskumu [8] v skupine pacientov predliečených PEM (Tabuľka 30) týkajú len monoterapie PEM. Prevážené zastúpenie režimov následnej liečby pre pacientov predliečených PEM v monoterapii členovia kooperatívnej skupiny nenamietali. V prípade pacientov predliečených PEM v kombinácii, vzhľadom na toxicitu PT, nie je podľa odborníkov možné opakovaně použiť PT v nasledujúcej línii liečby, režim CETU + PT + PATX preto neprichádza do úvahy (pokiaľ neubehlo najmenej 6 mesiacov od ukončenia liečby v 1. línii). Vysoké percentuálne zastúpenie režimu PT + 5-FU v 2. línii je podľa členov kooperatívnej skupiny nerealistické. DR iné zastúpenie nasledujúcej línie po PECH nepredložil. DR sme v Žiadosti o súčinnosť č.2 požiadali o vysvetlenie, z čoho vychádza trvanie následnej línie liečby pre jednotlivé intervencie. DR predložil dokumenty, ktorými potvrdil, že trvanie následnej liečby pochádza zo štúdie KEYNOTE-048.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Pre 2. líniu liečby pacientov predliečených PEM v kombinácii sme použili zastúpenie liečebných režimov ako pre pacientov predliečených iným režimom, nastavenie je však spojené s neistotou. Zmena viedla k navýšeniu ICUR PECH voči PT o ■■■ € oproti základnému scenáru. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podľa vyjadrenia odborníkov zo Slovenskej kooperatívnej skupiny pre nádory hlavy a krku je nastavenie DR pre 2. líniu liečby v prípade pacientov liečených v 1. línii PEM v monoterapii akceptovateľné. V prípade pacientov liečených v 1. línii PEM v kombinácii odborníci namietali nereálne vysoké zastúpenie pacientov

v režime PT + 5-FU z dôvodu nepravdepodobnosti použitia PT v 2. línii pre jej toxicitu, pokiaľ bol ňou pacient už liečený v 1. línii. DR v odpovedi nepredložil iný scenár zastúpenia jednotlivých režimov v 2. línii liečby.

- Podobne ako v prípade jednotkových nákladov sme pre jednotlivé liečivá v následnej terapii opravili na hárku „Subsequent Treatment_Data“ dávkovanie (CPT jednotlivá dávka 100 mg/m² a PATX jednotlivá dávka 175 mg/m² vo všetkých intervenciách, ktorých sú súčasťou) a počet použitých liekoviek (v prípade 5-FU 8 liekoviek po 1000 mg v jednom cykle, v prípade PATX 1 x 300 mg + 1 x 30 mg, v prípade CPT 4 x 50 mg, v prípade KPT 3 x 150 mg + 1 x 50 mg). Výpočet potrebných liekoviek neprebíhal automaticky.
- Trvanie následnej línie liečby pochádzajúcej zo štúdie KEYNOTE-048 (v dňoch) bolo do modelu zapracované korektne (prepočítané na kalendárne týždne).

Ostatné náklady

DR uvažuje v modeli o mesačných nákladoch v stave pred progresiou, v stave po progresii, nákladoch na podanie liečiva, na nežiadúce udalosti, vykonanie PD-L1 testu a jednorazových nákladoch pri potvrdení progresie ochorenia a na terminálne štádium ochorenia (Tabuľka 32). Náklady DR odhadol na základe kvalitatívneho prieskumu Pharm-In [8]. Náklady na hospitalizácie boli vypočítané ako ich odhadovaná frekvencia podľa výsledkov prieskumu a cien ukončených hospitalizácií podľa DRG systému, ako aj zmluvne platných individuálnych úhrad na jednotlivých oddeleniach na základe dát vyžiadanych od NCZI. Náklady na nežiadúce udalosti pozostávajú z manažmentu daného zdravotného stavu až do jeho uspokojivého vyriešenia alebo zlepšenia. V žiadosti o súčinnosť č. 2 sme žiadali vysvetlenie niektorých nákladov a vysvetlenie nesúladu sumy použitej DR v stave PD oproti sume uvedenej v prieskume. DR v odpovedi dané položky vysvetlil a pri nesúlade v sume uviedol, že išlo o numerickú chybu.

Tabuľka 32: Ostatné náklady na zdravotnú starostlivosť uvažované DR

Druh zdravotnej starostlivosti	Náklad
Stav pred progresiou (PF)	677,15 €/mesiac
Ambulantné návštevy	24,06 €/mesiac
Výkony spoločných vyšetrovacích a liečebných zložiek	59,78 €/mesiac
Symptomatická liečba	570,85 €/mesiac
Nutričná podpora	22,46 €/mesiac
Stav po progresii (PD)	1 300,83 €/mesiac
Ambulantné návštevy	60,75 €/mesiac
Výkony spoločných vyšetrovacích a liečebných zložiek	94,10 €/mesiac
Symptomatická liečba	1 052,12 €/mesiac
Nutričná podpora	93,86 €/mesiac
Náklady na potvrdenie progresie	4 990,18 € jednorazovo
Hospitalizácia	4 187,26 €
Ambulantné návštevy	61,30 €
Iné vyšetrenia	741,62 €
Náklady na terminálne štádium	3 709,16 € jednorazovo
Hospitalizácia vrátane hospicu	3 631,65 €
Ambulantné návštevy	77,51 €
Náklady na podanie liečiv formou infúzie	7,18 €
Náklady na PD-L1 test	29,31 €

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Pôvodné nastavenie **neakceptujeme**. Upravili sme numerickú chybu v stave PD a prepočet mesačných nákladov v stave PF a PD na týždenné náklady (trvanie jedného cyklu v modeli). Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V stave PF bol odhadnutý náklad 677,15 €/mesiac a v stave PD náklad 1 298,83 €/mesiac. V prieskume [8], z ktorého DR vychádzal, bola uvedená rozdielna suma v položke symptomatickej liečby pre stav PD a celkový mesačný náklad v stave PD. DR v odpovedi na Žiadosť č. 2 opravil numerickú chybu v nákladoch v stave PD (symptomatická liečba v stave PD správne 1 052,12 €, pôvodne 1 050,12 €) a uviedol, že

v prieskume je taktiež numerická chyba, pričom správne je výsledkom nákladu na stav PD súčet disagregovaných nákladov, teda 1300,83 € (v prieskume 2 170,71 €). Správny náklad v stave PD (1 300,83 €) podľa odpovede sme zohľadnili v modeli. Vzhľadom na počet týždňov v kalendárnom mesiaci (4,35) sme priemerný mesačný náklad upravili na hodnotu 155,73 € v stave PF a 299,16 € v stave PD. Zmena spôsobila ICUR PEMO voči PT o ■■■ € a ICUR PECH voči PT o ■■■ € oproti základnému scenáru.

- **Akceptovali** sme náklad na potvrdenie progresie. DR v odpovedi na Žiadosť č.2 vysvetlil, že náklad na prechod do stavu progresie zahŕňa hospitalizáciu aj ambulantné návštevy z dôvodu, že pacient musí pred príjmom do ÚZS a po prepustení absolvovať vstupné a kontrolné vyšetrenia ambulantne.
- **Akceptovali** sme náklad na terminálne štádium ochorenia, náklady na podanie liečiva (náklad na podanie infúzie) a jednorazový náklad na vykonanie PD-L1 testu.
- Náklady na nežiadúce udalosti podľa prieskumu sme **akceptovali** tak, ako bolo dodané v modeli po Výzve č. 1 (a totožne v modeli po Výzve č. 2).

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

V modeli sú zapracované dva algoritmy, ktoré určujú optimálny mix liekoviek s rôznym obsahom liečiva pre zníženie jeho nákladov, za predpokladu, že sa liekovky medzi pacientami nezdediajú:

- Algoritmus „Average profile method“, pri ktorom je počet použitých liekoviek založený na priemernej cieľovej dávke u všetkých pacientov, vypočítanej z priemernej hmotnosti a povrchu telu. Výsledok je zaokrúhlený na celý počet liekoviek.
- Algoritmus „Average of profiles method“, pri ktorom je pre každý profil pacienta (s určitou hmotnosťou a povrchom tela) jednotlivo stanovený optimálny počet použitých liekoviek, ktorý môže byť v rôznych profiloch rozdielny. Výsledok je potom spriemerovaný na základe predpokladaného zastúpenie pacientov v jednotlivých profiloch pacienta. Výsledkom môže byť neceločíselný počet liekoviek.

DR v základnom scenári používa algoritmus „Average profile method“.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Súhlasíme s predpokladom DR, že každá dávka sa pripravuje pre konkrétneho pacienta. V prípade výpočtu optimálneho mixu liekoviek by sme preferovali algoritmus „Average of profiles method“, ktorý by lepšie odrážal zahrnutie pacientov s rôznymi vstupnými charakteristikami. Vzhľadom na neceločíselné výsledky potrebných liekoviek pri tomto algoritme a nutnosť ručnej opravy niektorých hodnôt (diskutované v časti Jednotkové náklady na lieky a Náklady na následnú liečbu) akceptujeme použitie predvoleného algoritmu. Neočakávame významný dopad prípadnej zmeny na výsledný ICUR.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

Predložený ekonomický obsahuje viacero makier, výsledok sa zvyčajne prepočíta automaticky do 10 sekúnd. DR k samotnému modelu priložil aj technickú správu, ktorá pomohla objasniť niektoré nastavenia, ktoré boli zhodné s pôvodne predloženým modelom (pred Výzvou č.1). NICE-ERG konštatoval, že model obsahuje veľa zakrytých hárok a využíva zdĺhavé makrá na prepočet výsledkov pri každej zmene intervencie a komparátora, čo sťažuje kontrolu algoritmov modelu [35]. CADTH považoval model za príliš zložitý, čo znižuje jeho transparentnosť a sťažuje jeho overenie [39].

Pri oprave niektorých nastavení diskutovaných vyššie sme viaceré hodnoty museli doplniť ručne, keďže výpočet nefungoval tak, ako bolo očakávané. Niektoré zmeny sú preto len dočasné, pri zmene komparátora alebo intervencie je potrebné vykonať ich opakovane. Vzhľadom na komplexnosť modelu existuje riziko, že v rámci zákonných termínov sa nepodarilo objaviť všetky potenciálne nezrovnalosti.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model dodaný po Výzve č. 2. DR predložil výsledok vo forme porovnania intervencií voči mixu terapií. NIHO neakceptuje priemerovanie výsledkov rôznych komparátorov v terapeutickom mixe. Podľa odseku 2 Vyhlášky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku sa má pri porovnaní odhadovaných nákladov o.i. zvoliť intervencia, ktorá je nákladovo najefektívnejšia. Porovnanie preto vyžadujeme voči každému relevantnému komparátoru zvlášť. Výber relevantných komparátorov je diskutovaný v časti 3.2.4. Komparátory.

Nižšie predkladáme výsledky základného scenára pre PEMO (Tabuľka 33) a pre PECH (Tabuľka 34). **PEMO je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči PT s ICUR [] eur / 1 QALY. PECH je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči PT s ICUR [] eur / 1 QALY. Pre splnenie nákladovej efektívnosti v základnom scenári voči PT by DR musel poskytnúť pre PEM v monoterapii zľavu []% a pre PEM v kombinovanej terapii zľavu []% oproti úhrade lieku Keytruda v ZKL. Navrhovaná zľava DR v predloženom farmako-ekonomickom rozbere predstavuje []%.**

Tabuľka 33: Výsledky základného scenára predloženého DR po Výzve č. 2 v monoterapii PEM

Výsledky základného scenára pri monoterapii PEM							
Výsledky	PEMO	CECH	PT + 5-FU	PT	PT + PATX	PT + CETU + PATX	PT + CETU
Roky života (diskontované)	■	■	■	■	■	■	■
QALY							
pred progresiou	■	■	■	■	■	■	■
po progresii	■	■	■	■	■	■	■
zníženie kvôli nežiadúcim udalostiam	■	■	■	■	■	■	■
zníženie čas do smrti	■	■	■	■	■	■	■
zníženie kvôli veku	■	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■	■
Náklady							
Stav pred progresiou	■	■	■	■	■	■	■
Stav po progresii	■	■	■	■	■	■	■
Náklad na progresiu	■	■	■	■	■	■	■
Náklad na terminálne štádium	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na nežiadúce udalosti	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na lieky	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na podanie	■	■	■	■	■	■	■
Test PD-L1	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na následnú liečbu	■	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■	■
PEMO vs.							
Inkrementálne QALY		■	■	■	■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■	■	■	■
ICUR (€/QALY)		■	■	■	■	■	■
Prahová hodnota - násobok *		■	■	■	■	■	■
Prahová hodnota - v eur *		■	■	■	■	■	■

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 34: Výsledky základného scenára predloženého DR po Výzve č. 2 v kombinovanej terapii PEM

Výsledky základného scenára pri kombinovanej terapii PEM							
Výsledky	PECH	CECH	PT + 5-FU	PT	PT + PATX	PT + CETU + PATX	PT + CETU
Roky života (diskontované)	■	■	■	■	■	■	■
QALY							
pred progresiou	■	■	■	■	■	■	■
po progresii	■	■	■	■	■	■	■
zníženie kvôli nežiadúcim udalostiam	■	■	■	■	■	■	■
zníženie čas do smrti	■	■	■	■	■	■	■
zníženie kvôli veku	■	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■	■
Náklady							
Stav pred progresiou	■	■	■	■	■	■	■
Stav po progresii	■	■	■	■	■	■	■
Náklad na progresiu	■	■	■	■	■	■	■
Náklad na terminálne štádium	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na nežiadúce udalosti	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na lieky	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na podanie	■	■	■	■	■	■	■
Test PD-L1	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na následnú liečbu	■	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■	■
PECH vs.							
Inkrementálne QALY		■	■	■	■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■	■	■	■
ICUR (€/QALY)		■	■	■	■	■	■
Prahová hodnota - násobok *		■	■	■	■	■	■
Prahová hodnota - v eur *		■	■	■	■	■	■

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri 69 mesačných dátach v ramenách PEMO, PECH a CECH a zapracovania aktualizovaného nepriameho ukazuje, že PEMO ani PECH nie sú nákladovo efektívne voči komparátorom PT, PT + FU ani PT + PATX. Aby boli dodržané legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti, DR už v ním predloženom základnom scenári potrebuje poskytnúť zľavu na balenie lieku Keytruda.

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Hodnota povrchu tela pacientov v monoterapii predstavuje 1,75 m².
- Pre parametrizáciu kriviek OS od 200. týždňa sa využíva Weibullova funkcia.
- Pre parametrizáciu kriviek PFS od 78. týždňa sa využíva exponenciálna funkcia.
- Vyprchanie prínosu PEM sme nastavili na 10 rokov.
- Hodnota kvality života v stave po progresii je 0,66.
- Náklady na PT vrátane nákladov na podanie sú zahrnuté.
- Jednotlivá dávka pre CPT predstavuje 100 mg/m² a pre PATX 175 mg/m².
- Dávka 5-FU sa v jednom cykle pripraví pre jedného pacienta s použitím 8 liekoviek po 1000 mg.
- V modeli sa aplikuje štandardná korekcia na polovicu cyklu.
- V následnej liečbe pacientov predliečených PEM v kombinácii sa použije rovnaké zastúpenie liečebných režimov ako pre pacientov predliečených iným režimom.
- V následnej liečbe pridané náklady na PT, upravená jednotlivá dávka CPT = 100 mg/m² a PATX = 175 mg/m² a upravený počet použitých liekoviek pre 5-FU (8 x 1000 mg), pre PATX (1 x 300 mg + 1 x 30 mg), pre CPT (4 x 50 mg) a pre KPT (3 x 150 mg + 1 x 50 mg).
- Náklady na stav pred progresiou a stav po progresii ochorenia sú numericky upravené a prepočítané na priemerný mesačný náklad.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu.

PEM v monoterapii dosahuje ICUR voči PT na úrovni **103 702 eur / 1 QALY**, **PEM v kombinovanej** terapii dosahuje ICUR voči PT na úrovni **91 552 eur / 1 QALY**, preto nie je nákladovo efektívnou stratégiou pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s PT je v oboch prípadoch **54 326 / 1 QALY**).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť výška ÚZP za jedno balenie lieku Keytruda použitého v prvej línii u pacientov s metastatickým alebo neresekovateľným rekurentným HNSCC s expresiou PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 :

- v monoterapii maximálne vo výške ■■■ € za balenie, čo znamená zľavu ■■■ % oproti úhrade lieku Keytruda v ZKL vo výške 2 877,62 eur,
- v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou PT a 5-FU maximálne vo výške ■■■ € za balenie, čo znamená zľavu ■■■ % oproti úhrade lieku Keytruda v ZKL vo výške 2 877,62 eur.

Výsledok NIHO je spojený s miernou neistotou diskutovanou nižšie.

Tabuľka 35: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO v monoterapii PEM

Výsledky scenára NIHO pri monoterapii PEM							
Výsledky	PEMO"	CECH	PT + 5-FU	PT	PT + PATX	PT + CETU + PATX	PT + CETU
Roky života (diskontované)	■	■	■	■	■	■	■
QALY							
pred progresiou	■	■	■	■	■	■	■
po progresii	■	■	■	■	■	■	■
zníženie kvôli nežiadúcim udalostiam	■	■	■	■	■	■	■
zníženie čas do smrti	■	■	■	■	■	■	■
zníženie kvôli veku	■	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■	■
Náklady							
Stav pred progresiou	■	■	■	■	■	■	■
Stav po progresii	■	■	■	■	■	■	■
Náklad na progresiu	■	■	■	■	■	■	■
Náklad na terminálne štádium	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na nežiadúce udalosti	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na lieky	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na podanie	■	■	■	■	■	■	■
Test PD-L1	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na následnú liečbu	■	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■	■
PEMO vs.							
Inkrementálne QALY		■	■	■	■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■	■	■	■
ICUR (€/QALY)		57 214	88 889	103 702	79 709	PEMO dominuje	PEMO dominuje
Prahová hodnota – násobok *		3	3	3	3	2	2
Prahová hodnota - v eur *		54 326	54 326	54 326	54 326	36 217	36 217

* doplnené NIHO; " výsledky PEMO v porovnaní s režimom PT, pri iných porovnaníach v dôsledku spôsobu zapracovania vyprchania efektu v modeli sú výsledky pre PEMO mierne odlišné

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 36: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO v kombinovanej terapii PEM

Výsledky scenára NIHO pri kombinovanej terapii PEM							
Výsledky	PECH ["]	CECH	PT + 5-FU	PT	PT + PATX	PT + CETU + PATX	PT + CETU
Roky života (diskontované)	■	■	■	■	■	■	■
QALY							
pred progresiou	■	■	■	■	■	■	■
po progresii	■	■	■	■	■	■	■
zníženie kvôli nežiadúcim udalostiam	■	■	■	■	■	■	■
zníženie čas do smrti	■	■	■	■	■	■	■
zníženie kvôli veku	■	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■	■
Náklady							
Stav pred progresiou	■	■	■	■	■	■	■
Stav po progresii	■	■	■	■	■	■	■
Náklad na progresiu	■	■	■	■	■	■	■
Náklad na terminálne štádium	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na nežiadúce udalosti	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na lieky	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na podanie	■	■	■	■	■	■	■
Test PD-L1	■	■	■	■	■	■	■
Náklady na následnú liečbu	■	■	■	■	■	■	■
spolu	■	■	■	■	■	■	■
PECH vs.							
Inkrementálne QALY		■	■	■	■	■	■
Inkrementálne náklady		■	■	■	■	■	■
ICUR (€/QALY)		<u>53 791</u>	<u>82 089</u>	<u>91 552</u>	<u>75 352</u>	PECH dominuje	PECH dominuje
Prahová hodnota – násobok *		3	3	3	3	3	2
Prahová hodnota - v eur *		54 326	54 326	54 326	54 326	54 326	36 217

* doplnené NIHO; " výsledky PECH v porovnaní s režimom PT, pri iných porovnaníach v dôsledku spôsobu zapracovania výprachia efektu v modeli sú výsledky pre PECH mierne odlišné

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 37). Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 37: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z oficiálnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	
Stredná	
Vysoká	

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za miernu. To znamená, že vnímame mierne riziko, že ani pri NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti 5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO). Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR zapracoval najnovšie dostupné dáta zo štúdie KEYNOTE-048 vrátane aktualizácie údajov frakčného polynomickeho modelu pre nepriame komparátory, čo je dobrým predpokladom pre správne stanovenie nákladovej efektívnosti lieku Keytruda.
- V prípade údajov o kvalite života sme použili hodnotu pre stav po progresii pochádzajúcu zo štúdie CheckMate 141 s nivolumabom v indikácii po predchádzajúcej liečbe PT. Daná hodnota je v súlade s finálnym odporúčaním NICE a podaním v ČR. Existuje pozitívne riziko, že pacienti v stave po progresii po liečbe PEM môžu mať vyššiu kvalitu života, ako bola použitá pre hodnotenie nákladovej efektívnosti.
- Predložený model je komplexný a jeho overovanie je časovo náročnejšie. OS a PFS pre nepriame komparátory pochádzajú z NMA a modelujú sa aplikáciou časovo premenlivých HR na priame intervenčné ramená. V modeli sú dostupné vstupné parametre frakčného polynomickeho modelu, chyba ale spätné overenie pomocou prepočtu na HR. Nemožnosť plného overenia modelu preto vytvára neistotu.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

NIHO hodnotilo aktualizovaný ekonomický model pri 69-mesačnom mediáne sledovania pacientov v štúdiu KEYNOTE-048. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Pembrolizumab preukázal v monoterapii aj kombinácii s PT a 5-FU klinický prínos voči všetkým relevantným komparátorom, v prípade PEM prínos +■■■ až +■■■ QALY, v prípade PECH prínos +■■■ až +■■■ QALY. Kategorizovanie lieku Keytruda by predstavovalo pokrok v liečbe metastatického alebo neresekovateľného rekurentného HNSCC na Slovensku.

Liek Keytruda pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. PEM v monoterapii (PEMO) dosahuje ICUR voči PT vo výške **103,7-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / 1 QALY. PEM v kombinácii s PT a 5-FU (PECH) dosahuje ICUR voči PT vo výške **91,6-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / 1 QALY. Aby bol liek Keytruda nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie lieku Keytruda použitého prvej línii u pacientov s metastatickým alebo neresekovateľným rekurentným HNSCC s expresiou PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 môže byť v monoterapii maximálne vo výške ■■■ €, čo znamená zľavu ■■■ % oproti úhrade lieku Keytruda v ZKL vo výške 2 877,62 eur a v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou PT a 5-FU maximálne vo výške ■■■ €, čo znamená zľavu ■■■ % oproti úhrade lieku Keytruda v ZKL.

Výsledok je spojený mierou neistotou. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■ %, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur v prípade lieku Keytruda použitého v monoterapii a maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur v prípade lieku Keytruda použitého v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou PT a 5-FU.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

V prípade dohodnutia minimálnej zľavy, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Keytruda (použitý v monoterapii aj v kombinácii s chemoterapiou na báze PT a 5-FU v hodnotenej indikácii) v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur a čistý dopad vo výške ■■■ eur. Dopad na rozpočet je spojený s veľkou neistotou, ktorá spočíva v odhade počtu pacientov a penetrácie trhu.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR počítal dopad na rozpočet pre roky 2023 – 2027, pričom predpokladal zaradenie do ZKL od 06/2023. Za jednotkové náklady je považovaná v prípade monoterapie PEMO úhrada navrhovaná DR (■■■ €), v prípade kombinovanej liečby PECH úhrada navrhovaná DR spolu s nákladmi na chemoterapiu (DR zahrnul len náklady na 5-FU bez PT). Jednotlivé cykly v modeli predstavujú kalendárne mesiace.

DR pri odhade dopadu na rozpočet vychádzal z predpokladov:

- Počet vhodných pacientov vychádza z Analýzy veľkosti cieľovej populácie od spoločnosti Pharm-In [51].
- Počet novodiagnostikovaných a prevalentných pacientov má pre rok 2022 predstavovať 2 182 pacientov.
- Cieľová populácia lieku Keytruda v indikácii R/M HNSCC má byť rovnaká ako pre liečivo cetuximab.
- Podľa dát z účtu poistenca NCZI bolo v roku 2021 režimom s CETU („extreme“ režim, CECH) liečených 227 pacientov so zhubným nádorom hlavy a krku. Vzhľadom na to, že údaj môže byť vplyvom pandémie COVID-19 podhodnotený, použil sa počet 269 pacientov, ktorý predstavuje aritmetický priemer počtu všetkých pacientov liečených CECH v rokoch 2017 – 2021.
- K počtu pacientov liečených režimom CECH sa podľa údajov z účtu poistenca NCZI pripočítalo 67 pacientov (20 %), ktorí by režim s CETU nedostali z dôvodu jeho toxicity, ale môžu zvládnuť liečbu liekom Keytruda (269 + 67 = 336 pacientov).
- Pri tejto populácii sa konzervatívne predpokladala 100 % pretestovanosť na expresiu PD-L1, pričom PD-L1 pozitívni pacienti podľa [22] predstavujú 85 % (286 pacientov).
- Z populácie PD-L1 pozitívnych pacientov sa predpokladá 30 % (86 pacientov) vhodných na monoterapiu a 70 % (200 pacientov) vhodných na kombinovanú terapiu s chemoterapiou.
- DR predpokladá 286 vhodných pacientov ročne, v treťom roku predpokladá penetráciu 100 % (Tabuľka 38).
- DR uviedol: „Analýza dopadu na rozpočet zohľadňuje iba tých pacientov, o ktorých sa predpokladá, že v prípade dostupnosti lieku Keytruda v ZKL budú liečení týmto liekom. To znamená, že v analýze sa nepočíta so všetkými pacientmi s diagnózou HNSCC, pretože sa predpokladá, že existujú pacienti, ktorí budú aj napriek dostupnosti lieku Keytruda v ZKL liečení inou liečebnou alternatívou (napr. kombináciou cetuximabu s chemoterapiou).“
- V scenári bez zaradenia lieku Keytruda do ZKL sa predpokladá zastúpenie liečby komparátorov na základe prieskumu medzi odborníkmi spoločnosti Pharm-In [8] (Tabuľka 39), pričom 65,07 % pacientov by bolo liečených režimom obsahujúcim CETU a 34,93 % inými režimami. Pre zjednodušenie DR v scenári bez zaradenia lieku Keytruda do ZKL uvažuje o liečbe CETU s kombináciou s chemoterapiou (CETU + CHE) alebo o liečbe chemoterapiou (CHE).

- Náklady sa aplikovali pre liek Keytruda a v prípade nezaradenia lieku Keytruda pre cetuximab s chemoterapiou. Náklady na samotné chemoterapie neboli v scenári bez zaradenia lieku Keytruda z konzervatívneho hľadiska aplikované.
- Priemerné náklady (vážený priemer nákladov jednotlivých liečebných režimov) na liečbu pacientov s režimom CETU + CHE vypočítal DR na základe percentuálneho zastúpenia pacientov v jednotlivých režimoch a úhrad zo ZKL platného k 10/2022. Priemerný náklad na mesiac liečby s režimom CETU + CHE tak podľa DR predstavoval 2 805,92 € (Tabuľka 40).
- Náklady na následné línie liečby nie sú zahrnuté.
- Každý pacient spotrebuje 2,67 balení lieku Keytruda mesačne.
- Výpočet odhadovaných pacientov prebieha zvlášť pre monoterapiu a zvlášť pre kombinovanú liečbu PEM.
- Pacienti začínajú liečbu liekom Keytruda postupne, vo výpočte pacientov sú zahrnutí aj pacienti z predchádzajúceho obdobia (pred 06/2023) liečení liekom Keytruda v režime výnimiek podľa § 88 Zákona 363/2011 Z. z.
- Dĺžka liečby je prevzatá zo štúdie KEYNOTE-048, pričom DR používa priemerný počet podaní v jednotlivých ramenách. Pre PEMO DR uvažuje o dĺžke 11 mesiacov (v štúdiu v podskupine liečených pacientov s CPS \geq 1 priemerne 10,38 podaní, teda cyklov), pre PECH 12 mesiacov (11,16 cyklov v štúdiu), pre CETU + CHE 10 mesiacov (9,18 cyklov v štúdiu v ramene CECH). Pre režim CHE uvažuje DR o dĺžke liečby 6 mesiacov.

Tabuľka 38: Predpokladaný počet novo liečených pacientov liekom Keytruda podľa DR

Počet začínajúcich pacientov	2023*	2024	2025	2026	2027
PEM v monoterapii					
PEM v kombinácii					
Spolu					

*predpoklad zaradenia do ZKL k 06/2023

Zdroj: [9]

Tabuľka 39: Zastúpenie liečebných režimov v prvej línii liečby HNSCC na Slovensku (bez zaradenie lieku Keytruda)

	Zastúpenie
Cetuximab s chemoterapiou	65,07 %
CETU + PT + 5-FU	18,58 %
CETU + PT + PATX	30,14 %
CETU + PT + DOTX	5,20 %
CETU + PT	11,14 %
Chemoterapia	34,93 %
PT	10,84 %
Metotrexát	0,74 %
PT + PATX	11,58 %
PT + 5-FU	11,77 %
Spolu	100,00 %

Zdroj: [9]

Tabuľka 40: Výpočet priemerných nákladov na mesiac liečby v ramene CETU + CHE

Cetuximab s chemoterapiou	Zastúpenie	Náklad na mesiac
CETU + PT + 5-FU	28,56 %	2 786,96 €
CETU + PT + PATX	46,33 %	2 830,24 €
CETU + PT + DOTX	7,99 %	2 843,44 €
CETU + PT	17,12 %	2 754,24 €
Spolu	100,00 %	2 805,92 €

Zdroj: [9]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 41: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

Rok	2023	2024	2025	2026	2027
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■*	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na liek Keytruda ^o pri verejnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na liek Keytruda [†] pri verejnej úhrade = hrubý dopad	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu spolu	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■	■	■

*k júnu 2023; ^o zahŕňa monoterapiu aj kombinovanú liečbu, náklady len na liek Keytruda; [†] zahŕňa monoterapiu aj kombinovanú liečbu vrátane nákladov na PT a 5-FU v kombinovanej liečbe

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 42: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

Obdobie	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■*	■	■
Náklady na liek Keytruda ^o pri verejnej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na liek Keytruda [†] pri verejnej úhrade = hrubý dopad	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■

*k júnu 2023; ^o zahŕňa monoterapiu aj kombinovanú liečbu, náklady len na liek Keytruda; [†] zahŕňa monoterapiu aj kombinovanú liečbu vrátane nákladov na PT a 5-FU v kombinovanej liečbe

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

DR používa v modeli cyklus v dĺžke kalendárneho mesiaca (priemerne 4,35 týždňa), hoci v klinickej praxi sa terapie pacientom administrujú v 3-týždňových cykloch. Z toho plynú viaceré nezrovnalosti – náklady na terapie, zotrvanie na liečbe, spotreba balení lieku Keytruda. Zaradenie do ZKL predpokladáme od 09/2023.

Niektoré aspekty predloženého modelu dopadu na rozpočet sme **neakceptovali**, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** predpokladaný odhad počtu pacientov. Počet pacientov sa zdá byť nadhodnotený. DR pri odvodzovaní počtu pacientov nebral do úvahy nasledovné:
 - populácia pre liečbu liekom Keytruda nie je totožná s populáciou v súčasnosti liečenou cetuximabom,
 - počet pacientov pravdepodobne zahŕňa aj pacientov, ktorí nebudú vhodní na podanie PEO alebo PECH z dôvodu nepriaznivej prognózy alebo zlého výkonnostného stavu,
 - napriek splneniu indikačného obmedzenia (expresia PD-L1 CPS \geq 1) nebude imunoterapia vhodná pre všetkých pacientov.

- **Neakceptujeme** predpokladanú penetráciu trhu. DR neuviedol, z akého predpokladu vychádzal pri predpoklade o penetrácii trhu, ktorá dosahuje v druhom roku 90 % a v ďalších 100 % predpokladaného počtu vhodných pacientov. Anglický NICE uvažoval o penetrácii 75 % od tretieho roku [52].
- Cetuximab je hrađený u pacientov s lokálne pokročilým HNSCC v kombinácii s rádioterapiou a/alebo v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny pri opakovanom a/alebo metastatickom ochorení až do progresie ochorenia [50]. **Neakceptujeme** predpoklad, že cieľová populácia pre liek Keytruda v hodnotenej indikácii môže byť rovnaká ako pre liečivo cetuximab, pretože liek Keytruda je určený pre liečbu v prvej línii, zatiaľ čo CETU môže byť podávaný aj v následných líniiach liečby.
- Počet pacientov vychádza z analýzy Pharm-In [51], pričom v maximalistickom scenári ani v realistickom scenári sa neuplatnili kritériá vylúčenia pacientov ako napríklad nesplnenie indikačného obmedzenia na prvú líniiu liečby PEM, nevhodnosť podstúpiť aktívnu systémovú liečbu z dôvodu zlej prognózy ochorenia, nevhodnosť podstúpiť liečbu imunoterapiou z dôvodu kontraindikácií, nevhodnosť podstúpiť liečbu PEM z dôvodu zlého výkonnostného statusu pacienta.
- Traja zapojení klinickí odborníci predpokladali rôzne počty vhodných pacientov: 30, 100-200, do 200 pacientov.
- NICE predpokladal, že 1 010 pacientov s neresekovateľným rekurentným alebo metastatickým HNSCC bude v prvej líniiu vhodných v Anglicku na liečbu PEM v monoterapii. Prvý rok má penetrácia dosiahnuť 35 %, druhý 42 % a od tretieho roka 75 %, čo predstavuje ročne 760 pacientov [53]. V podaní pre ČR predpokladal DR 46 – 86 liečených pacientov ročne pri penetrácii 65 % v piatom roku (Tabuľka 43) [54]. SÚKL dopad na rozpočet neposudzoval [48].

Tabuľka 43: Predpokladaný počet liečených pacientov PEM v indikácii 1. líniiu HNSCC v ČR

Rok	1.	2.	3.	4.	5.
Počet vhodných pacientov	116	120	124	128	132
Počet liečených pacientov (penetrácia v %)	46 (40 %)	60 (50 %)	68 (55 %)	77 (60 %)	86 (65 %)

Zdroj: [54]

- Na základe odhadov z ČR, Anglicka a odpovedí klinických odborníkov predpokladáme, že na Slovensku sa bude liečiť PEM v predmetnej indikácii maximálne 150 pacientov ročne. Pri predpoklade penetrácie 40 % v prvom roku by to predstavovalo 60 pacientov, v druhom roku pri penetrácii 60 % 90 pacientov a od tretieho roku pri penetrácii 80 % 120 pacientov. Tento predpoklad je spojený s veľkou neistotou.
- Zastúpenie 30 % pacientov pre monoterapiu a 70 % pacientov pre kombinovanú terapiu má byť podľa prieskumu aj DR vysvetlené v prieskume Pharm-In [8], túto informáciu sme v danom dokumente nedohľadali. Nastavenie **akceptujeme** z dôvodu, že na základe prieskumu sa aktuálne 65 % pacientov v prvej líniiu HNSCC lieči chemoterapiou kombinovanou s CETU a 35 % pacientov lieči chemoterapiami v monoterapii.
- **Akceptujeme** predpoklad, že pacienti začínajú liečbu počas roka postupne.
- Ako bolo diskutované v časti 5.2.6 Náklady, **neakceptujeme** nezahrnutie nákladov na PT, ktorá je súčasťou PEM v kombinácii aj nahrádzaných liečob. Náklady sme zahrnuli pri predpoklade zastúpenia 42 % CPT a 58 % KPT, ako bolo akceptované vo farmako-ekonomickom modeli na základe štúdie KEYNOTE-048.
- Ako bolo diskutované v časti 5.2.6 Náklady, **neakceptujeme** jednotkové náklady použité vo farmako-ekonomickom modeli, ktoré následne DR používa aj v modeli dopadu na rozpočet. Náklady sme upravili s ohľadom na aktuálnu úhradu v ZKL 03/2023 resp. Zozname liekov hrađených nad rámec kategorizácie, zmenu povrchu tela pacientov v monoterapii, zmenu dávkovania PT a PATX, zmenu počtu použitých liekoviek 5-FU a počet týždňov v kalendárnom mesiaci (4,35). Náklady na CETU sú spojené s neistotou, keďže nezahŕňajú zvýšený náklad na počiatočnú dávku.
- **Neakceptujeme** náklady na nahrádzanú liečbu cetuximabu s chemoterapiou (CETU + CHE), náklady boli upravené vzhľadom na počet týždňov v kalendárnom mesiaci a upravené jednotkové náklady. Priemerný náklad na mesiac liečby tak predstavuje 3 868,01 €.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie nákladov na nahrádzanú liečbu v podobe len chemoterapie (CHE). Náklady sme zahrnuli spôsobom ako v prípade nahrádzanej liečby CETU + CHE, t.j. prepočtom zastúpenia jednotlivých liečebných režimov so zahrnutím ich nákladov na kalendárny mesiac. Priemerný mesačný náklad na nahrádzanú liečbu CHE (115,60 €) je váženým priemerom nákladov jednotlivých liečebných režimov.
- **Neakceptujeme** spotrebu 2,67 balení lieku Keytruda mesačne, údaj sme upravili vzhľadom na počet týždňov v kalendárnom mesiaci (4,35) na 2,9 balení mesačne (počet podaní mesačne).
- **Akceptujeme** počet podaní mesačne pri nahrádzanej liečbe v počte 1, keďže náklady sú už prepočítané na kalendárny mesiac.

- **Neakceptujeme** údaje o dĺžke liečby pre intervencie a nahrádzané terapie, DR nepoužil dĺžku terapie na základe štúdie KEYNOTE-048. V predložennom materiáli sa uvádza priemerný počet podaní, teda cyklov liečby (jeden cyklus má 3 týždne). Dĺžku trvania možno odvodiť aj z uvedenej dĺžky dní na liečbe. Dĺžku trvania sme prepočítali na kalendárne mesiace a upravili na 6,82 mesiacov pre PEMO; 7,72 mesiacov pre PECH a 6,43 mesiacov pre CECH. Dĺžku nahrádzanej liečby CHE akceptujeme.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z (úhrada ■■■ € za balenie lieku Keytruda použitého na monoterapiu a úhrada ■■■ € za balenie lieku Keytruda použitého v kombinácii s chemoterapiou), odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Keytrudu použitú v monoterapii a Keytrudu použitú v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou PT a 5-FU v tretí rok vo výške ■■■ eur a čistý dopad vo výške ■■■ eur. Odhad je spojený s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov a vývoja penetrácie lieku Keytruda.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za liek Keytruda použitý v prvej línii u pacientov s metastatickým alebo neresekovateľným rekurentným HNSCC s expresiou PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur, pričom čistý dopad lieku Keytruda použitého v monoterapii aj kombinácii s PT s 5-FU na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby bude ■■■ eur.

Tabuľka 44: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, zaradenie v ZKL 09/2023

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet začínajúcich pacientov	16*	66	84	84	84
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	23**	27	40	47	47
Spolu počet pacientov	39	93	124	131	131
Náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix CETU + CHE)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix CHE)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu spolu	■	■	■	■	■
Náklady na liek Keytruda [†] pri úhrade podľa ZKL (2 877,62 €)	■	■	■	■	■
Hrubý dopad Keytruda [†] pri úhrade podľa ZKL (2 877,62 €)	■	■	■	■	■
Náklady na liek Keytruda [†] pri úhrade navrhovanej DR (■■■ €)	■	■	■	■	■
Hrubý dopad Keytruda [†] pri úhrade navrhovanej DR (■■■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na liek Keytruda pri nákladovo efektívnej úhrade (v PEMO ■■■ €, v PECH ■■■ €)	■	■	■	■	■
Hrubý dopad Keytruda[†] pri nákladovo efektívnej úhrade (v PEMO ■■■ €, v PECH ■■■ €)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■■■ €) (čistý = hrubý dopad Keytruda [†] - nahrádzaná liečba)	■	■	■	■	■

Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (v PEMO █████ €, v PECH █████ €)	█	█	█	█	█
---	---	---	---	---	---

* od 09/2023, t.j. štyri za mesiace roka 2023; ** do 08/2023 pacienti z predchádzajúceho obdobia v režime výnimiek, jún - august na základe odhadu DR pre mesiace apríl - máj; " zahŕňa monoterapiu aj kombinovanú liečbu, náklady len na liek Keytruda; † zahŕňa monoterapiu aj kombinovanú liečbu vrátane nákladov na PT a 5-FU.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 45: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, zaradenie do ZKL 09/2023

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	58	80	84
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	23*	37	47
Spolu počet pacientov	81	117	131
Náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix CHE)	█	█	█
Náklady na nahrádzanú liečbu (terapeutický mix CETU + CHE)	█	█	█
Náklady na nahrádzanú liečbu spolu	█	█	█
Náklady na liek Keytruda" pri úhrade podľa ZKL (2 877,62 €)	█	█	█
Hrubý dopad Keytruda† pri úhrade podľa ZKL (2 877,62 €)	█	█	█
Náklady na liek Keytruda" pri úhrade navrhovanej DR (████ €)	█	█	█
Hrubý dopad Keytruda† pri úhrade navrhovanej DR (████ €)	█	█	█
Náklady na liek Keytruda" pri úhrade navrhovanej DR (v PEMO █████ €, v PECH █████ €)	█	█	█
Hrubý dopad Keytruda† pri nákladovo efektívnej úhrade (v PEMO █████ €, v PECH █████ €)	█	█	█
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (████ €) (čistý = hrubý dopad Keytruda† - nahrádzaná liečba)	█	█	█
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (v PEMO █████ €, v PECH █████ €)	█	█	█

* do 08/2023 pacienti z predchádzajúceho obdobia v režime výnimiek, jún - august na základe odhadu DR pre mesiace apríl - máj; " zahŕňa monoterapiu aj kombinovanú liečbu, náklady len na liek Keytruda; † zahŕňa monoterapiu aj kombinovanú liečbu vrátane nákladov na PT a 5-FU

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos liečby PEM v monoterapii aj v kombinovanej terapii v celkovom prežívaní pacientov oproti režimu CECH, pričom terapia zachováva stabilnú kvalitu života. Prípadné hradenie liečiva z VZP by bolo odborníkmi aj pacientmi veľmi vítané, keďže v súčasnosti zaostávame v liečbe HNSCC za medzinárodnými štandardmi. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie PEM. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník A poukázal na problém chýbajúcich liečiv všeobecne aj v predmetnej indikácii. Kategorizácia lieku Keytruda v predmetnej indikácii by preto bola onkológmi, ktorí liečia túto diagnózu, vítaná. Počas hodnotenia sme

neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovanie lieku Keytruda v predmetnej indikácii na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie pembrolizumabu ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

Nie rakovine uviedla, že faktory, ktoré nemajú limitovať pacienta v prístupe k liečbe (príslušnosť k štátu, národnosti, miestu bydliska, typu zariadenia a zdravotnej poisťovni) vníma ako stále existujúce a výrazne limitujúce.

Podľa odborníka A nie sú všetci pacienti vhodní na kombinovanú chemoterapiu. Títo pacienti by mohli mať prínos z monoterapie PEM.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

PEM aj jeho komparátory možno podávať formou intravenózneho infúzie ambulantne v špecializovaných priestoroch určených na podávanie protinádorovej liečby. V prípade 5-FU podávaného 4 dni po sebe Odborník A uviedol, že sa podáva rovnako ambulantne (liek je aplikovaný pomocou injekčného dávkovača) alebo počas hospitalizácie.

Liečba PEM v monoterapii aj v kombinovanej terapii je spojená so zlepšením celkového prežívania pacientov, dá sa preto očakávať vyššia organizačná záťaž pri dlhodobom sledovaní pacientov.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia má byť liečba hradená pacientom v prvej línii metastatického alebo neresekovateľného rekurentného HNSCC u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 , po dobu maximálne 24 mesiacov. Liek by mal podľa DR predpisovať onkológ, s čím sa stotožnili aj odborníci. Hradenie liečby má podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Pacienti podľa Nie rakovine očakávajú čo najdlhší život pri čo najvyššej zachovanej kvalite.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborníci sa zhodli, že pacienti nemajú v súčasnosti dobrý prístup k dostupným terapiám. Odborník A sa vyjadril, že liečba imunoterapiou je štandardom terapie v predmetnej indikácii podľa ESMO aj NCCN. To znamená, že pacienti nemajú aktuálne bežne hradenú liečbu podľa najnovších medzinárodných odporúčaní. Podľa odborníka A navyše nie sú všetci pacienti vhodní na kombinovanú chemoterapiu. Títo pacienti by mohli mať prínos z monoterapie PEM.

Nie rakovine eviduje frustráciu pacientov, nakoľko nemajú dostupnú žiadnu relevantnú inovatívnu liečbu pre nádory hlavy a krku, s ktorou sú v zahraničí pozitívne skúsenosti. Pacienti už dlho čakajú na moderné liečby, ich dôvera v inovatívne lieky je značná a je podporená zahraničnými skúsenosťami. Keďže liečba nie je uhrádzaná, pacienti sa snažia získať liečbu rôznymi cestami. Rodiny v snahe získať potrebné financie na liečbu predávajú majetok alebo organizujú finančné zbierky.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Nie rakovine uviedla, že skúsenosti s liečbou PEM iných indikácii (melanóm, karcinóm pľúc) sú veľmi pozitívne a zmeny sú zásadné – pacient je v dobrej kondícii, môže pracovať, starať sa o rodinu a žiť sebastačný život v kvalite,

ktorá je neporovnateľná so staršími chemoterapiami. Pacient sa nestáva sociálne odkázaným a nepotrebuje ani asistenciu a opatrovateľov.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Nie rakovine uviedla, že pacient, ktorý rozumie svojej liečbe má lepšiu adhérenciu a komplianciu. Pacientom je potrebné komunikovať mechanizmus a účinky liečby, benefity aj negatívne dôsledky. Pacienti by sa nemali báť pýtať sa lekára.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

PEM sa má v predmetnej indikácii podávať dospelým pacientom. Lekári majú pred začatím liečby u pacientov s HNSCC, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1, zvážiť pomer prínosu/rizika dostupných možností liečby (monoterapia pembrolizumabom alebo pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou). Pembrolizumab sa nemá používať počas gravidity pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu pembrolizumabom. Nie je známe, či sa pembrolizumab vylučuje do ľudského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu pembrolizumabom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pembrolizumabom pre ženu [9].

Nie rakovine uviedla, že pacienti si uvedomujú, že onkologická liečba má svoje riziká a že chemoterapia je náročná. Onkologický pacient vníma ako riziko najmä zníženie kvality života a výkonnosti, zníženie schopnosti prijímať potravu a stratu sebestačnosti a finančnej nezávislosti.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informovaného súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Daniel Kozák, M.Sc.
Autori: Mgr. Nina Kráľovič

Podpora

Interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.; MUDr. Matej Palenčár
Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]
Odborník B: [REDACTED]
Odborník C: [REDACTED]
Pacientske organizácie: Nie rakovine: [REDACTED]

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Kráľovič, N.; Kozák, D.; Palenčár, M.; Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruracil v prvej línii metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých. Hodnotenie číslo 28/2022; 2023, Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V; EHNS Executive Board. Electronic address: secretariat@ehns.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; ESTRO Executive Board. Electronic address: info@estro.org. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1462-1475. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33239190.
- [2] ESMO. Rakovina hlavy a krku: Príručka pre pacientov – informácie založené na ESMO odporúčaní z klinickej praxe – v.2015.1. Dostupné 29.12.2022 z: <https://www.esmo.org/content/download/388424/7530626/1/SK-Rakovina-Hlavy-a-Krku-Prirucka-pre-Pacientov.pdf>
- [3] UpToDate. Poon C S, Stenson K M: Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer. 2022. Dostupné 29.12.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-diagnosis-and-staging-of-head-and-neck-cancer>
- [4] UpToDate. Brockstein B E, Vokes E E: Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer. 2022. Dostupné 29.12.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-and-recurrent-head-and-neck-cancer>
- [5] UpToDate. Stenson K M: Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. 2022. Dostupné 29.12.2022 z: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-head-and-neck-cancer>
- [6] Johnson DE, Burtneš B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2020 Nov 26;6(1):92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3. PMID: 33243986; PMCID: PMC7944998.
- [7] Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, Halámková J, Mattheis S, Baujat B, Hardillo J, Smeele L, van Herpen C, Castro A, Machiels JP; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; EURACAN. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Apr;32(4):452-465. doi: 10.1016/j.annonc.2020.12.007. Epub 2020 Dec 25. PMID: 33358989.
- [8] Ondrušová, M., Kyselíková, A.: Manažment liečby a nákladovosť u dospelých pacientov so zhubným nádorom hlavy a krku. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia č. 05042022459, www.pharmin.sk, 2022. Predložené DR
- [9] Farmako-ekonomický rozbor lieku Keytruda a jeho prílohy na účely kategorizácie predložené DR. Dostupné z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26951> Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny vrátane príloh.
- [10] EMA. Súhrn charakteristických vlastností lieku Keytruda. Dostupné 30.12.2022 z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_sk.pdf
- [11] ADC. Súhrn charakteristických vlastností lieku Cisplatin Ebewe 0,5 mg/ml. Dostupné 5.1.2023 z: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/cisplatin-ebewe-0-5-mg-ml-l0162-794461.html>
- [12] ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Carboplatin Accord 10 mg/ml. Dostupné 5.1.2023 z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=583212&dok_sec=f68394920ac03bc2e5b2d68b4365cc64
- [13] ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Fluorouracil Accord 50 mg/ml. Dostupné 5.1.2023 z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=552419&dok_sec=78ae452e267bc7cc8da1241c5d33179a
- [14] EMA. Prehľad o lieku Keytruda. Dostupné 30.12.2022 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- [15] EMA. Súhrn charakteristických vlastností lieku Erbitux (cetuximab). Dostupné 30.12.2022 z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_sk.pdf
- [16] ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Paclitaxel Kabi 6 mg/ml. Dostupné 5.1.2023 z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=748683&dok_sec=2a6bc3e74cecd37505fd8fcacfe4f495
- [17] MZ SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.1.2023 – 31.1.2023. Dostupné 30.12.2022 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202301>.

- [18] NICE. Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma. Technology appraisal guidance [TA661]. Dostupné 4.1.2023 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta661/chapter/1-Recommendations>
- [19] SÚKL CZ. ROZHODNUTÍ ve správním řízení SUKLS209443/2020. Dostupné 4.1.2023 z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=527937039>
- [20] ClinicalTrials.gov. A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer (Study protocol). Dostupné 12.1.2022 z: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/42/NCT02252042/Prot_SAP_000.pdf
- [21] ClinicalTrials.gov. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048). Dostupné 12.1.2023 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02358031>
- [22] Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrrí A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fueeder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Hong RL, González Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7. Epub 2019 Nov 1. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 25;395(10220):272. Erratum in: *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):564. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2252. PMID: 31679945.
- [23] Harrington KJ, Burtneß B, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrrí A, Brana I, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fueeder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Lin J, Gumuscu B, Swaby RF, Rischin D. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 11;JCO2102508. doi: 10.1200/JCO.21.02508. Epub ahead of print. PMID: 36219809.
- [24] Vermorken JB, Mesía R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1116-27. doi: 10.1056/NEJMoa0802656. PMID: 18784101.
- [25] Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouzið E, Lafond C, Taberna M, Geoffrois L, Martin L, Capitain O, Cupissol D, Castanie H, Vansteene D, Schafhausen P, Johnson A, Even C, Sire C, Duplomb S, Evrard C, Delord JP, Laguerre B, Zanetta S, Chevassus-Clément C, Fraslin A, Louat F, Sinigaglia L, Keilholz U, Bourhis J, Mesía R; GORTEC; AIO; TTCC, and UniCancer Head and Neck groups. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):463-475. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33684370.
- [26] Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3562-7. doi: 10.1200/JCO.2005.01.057. PMID: 15908667.
- [27] Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, VonFeldt E, Williamson SK, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992 Aug;10(8):1245-51. doi: 10.1200/JCO.1992.10.8.1245. PMID: 1634913.
- [28] Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, Goodnough LT, Mortimer JE, Einhorn LH, Schacter L, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 1992 Feb;10(2):257-63. doi: 10.1200/JCO.1992.10.2.257. PMID: 1732427.
- [29] Bossi P, Miceli R, Locati LD, Ferrari D, Vecchio S, Moretti G, Denaro N, Caponigro F, Airoldi M, Moro C, Vaccher E, Sponghini A, Caldara A, Rinaldi G, Ferrau F, Nolè F, Lo Vullo S, Tettamanzi F, Hollander L, Licitra L. A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2820-2826. doi: 10.1093/annonc/mdx439. PMID: 28950305.
- [30] Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8646-54. doi: 10.1200/JCO.2005.02.4646. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2006 Feb 1;24(4):724. PMID: 16314626.
- [31] Tsakonas G, Specht L, Kristensen CA, Moreno MHC, Cange HH, Soderstrom K, Friesland S. Randomized Phase II Study with Cetuximab in Combination with 5-FU and Cisplatin or Carboplatin vs. Cetuximab in Combination with Paclitaxel and Carboplatin for Treatment of Patients with Relapsed or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CETMET Trial). *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 24;12(11):3110. doi: 10.3390/cancers12113110. PMID: 33114379; PMCID: PMC7693024.
- [32] Tahara et al., Pembrolizumab with or without chemotherapy for first-line treatment of recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 5-year results from KEYNOTE-048, Abstract 659MO, presented at European Society for Medical

Oncology (ESMO) 2022. Dostupné 13.1.2023 z: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/pembrolizumab-with-or-without-chemotherapy-for-first-line-treatment-of-recurrent-metastatic-r-m-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-hnsc-5>

[33] EMA. Assessment report: Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0065. 17 October 2019. Dostupné 16.1.2023 z: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf

[34] Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrrri A, Braña I, Neupane P, Bratland Å, Fueeder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Ishak WZW, Hong RL, Mendoza RG, Jia L, Chirovsky D, Norquist J, Jin F, Burtness B. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Health-related quality-of-life results from KEYNOTE-048. *Oral Oncol.* 2022 May;128:105815. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105815. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35381576.

[35] NICE. Pembrolizumab for treating recurrent or metastatic squamous cell head and neck cancer [ID1140]. Committee Papers. Dostupné 17.1.2023 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta661/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8948996605>

[36] Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, Salanti G. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health.* 2014 Mar;17(2):157-73. doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004. Erratum in: *Value Health.* 2016 Jan;19(1):121. PMID: 24636374.

[37] ClinicalTrials.gov. Pembrolizumab Plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). Dostupné 13.1.2023 z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03358472>

[38] Cohen, Ellyn & Rischin, Danny & Pfister, David & Vermorken, Jan & Zhao, Yufan & Gowda, Hema & Ge, Joy & Jin, Fan & Harrington, Kevin. (2018). A phase 3, randomized, open-label study of epacadostat plus pembrolizumab, pembrolizumab monotherapy, and the EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M SCCHN): ECHO-304/KEYNOTE-669.. *Journal of Clinical Oncology.* 36. TPS6090-TPS6090. 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS6090.

[39] CADTH. Pembrolizumab (Keytruda) for HNSCC. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (PERC) FINAL RECOMMENDATION. Dostupné 8.3.2023 z: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10216PembrolizumabHNSCC_FnRec_EC22Dec2020_final.pdf

[40] Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. *PLoS One.* 2010 Jan 28;5(1):e8933. doi: 10.1371/journal.pone.0008933. PMID: 20126669; PMCID: PMC2812484.

[41] Gonč R, Macků I, Iveta Selingerová I, Kozáková Š: Povrch těla a tělesná hmotnost dospělé české onkologické populace. *Čes. slov. Farm.,* 2015; 64, 264-268.

[42] A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Study Protocol and Statistical Analysis Plan. 11. 1. 2019. Dostupné 14.3.2023 z: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/31/NCT02358031/Prot_SAP_000.pdf

[43] Du Bois D, Du Bois Ef. Clinical Calorimetry: Tenth Paper A Formula To Estimate The Approximate Surface Area If Height And Weight Be Known. *Arch Intern Med (Chic).* 1916;XVII(6_2):863-871. Doi:10.1001/Archinte.1916.00080130010002

[44] Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987 Oct 22;317(17):1098. doi: 10.1056/NEJM198710223171717. PMID: 3657876.

[45] Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep.* 1970 Aug;54(4):225-35. PMID: 5527019.

[46] Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr.* 1978 Jul;93(1):62-6. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80601-5. PMID: 650346.

[47] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.

[48] SÚKL CZ. Hodnotící zpráva o stanovení výše a podmínek dočasné úhrady léčivému přípravku KEYTRUDA. Správní řízení SUKLS209443/2020. Dostupné 9.3.2023 z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=527937039>

[49] VŠZP: Zoznam liekov uhrádzaných nad rámec kategorizácie https://www.vszp.sk/files/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/zoznam_nad_ramec_20mar2023.zip

[50] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2023 – 31.3.2023; Dostupné 7.3.2023 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202303>

[51] Ondrušová, M., Kyselicová, A., Bónová, M.: Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu pembrolizumabom v indikácii podľa KN-048. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2022. Predložené DR

[52] NICE: Resource impact report: Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma (TA661). Dostupné 29.3.2023 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta661/resources/resource-impact-report-pdf-8949181933>

[53] NICE: Resource impact template: Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma (TA661). Dostupné 29.3.2023 z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta661/resources/resource-impact-template-excel-8949180637>

[54] SÚKL CZ. Strukturované podání, příloha k žádosti o stanovení výše a podmínek dočasné úhrady léčivému přípravku KEYTRUDA. Správní řízení SUKLS209443/2020. Dostupné 24.4.2023 z: [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl/fname/vp_pisemnost/_idspis/458574732/_idpis/459034941/_file/459034925/f/VEREJNE_Strukturovane_podani%20\(KEYTRUDA%20HaN\).docx](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl/fname/vp_pisemnost/_idspis/458574732/_idpis/459034941/_file/459034925/f/VEREJNE_Strukturovane_podani%20(KEYTRUDA%20HaN).docx)

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka B

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhľadanie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	██████████
Názov organizácie	██████████
Pracovná pozícia	Prednosta
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou	1. Zlepšenie celkového prežívania 2. Zlepšenie celkového prežívania 3. áno

predmetného ochorenia na Slovensku?	
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. 30 2. PD-L1 s hodnotou CPS \geq 1
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	sarkómy
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Cestou ORL lekára, odoslaný po histologizácii na onkológiu 2. cDDP + 5-FU 3. Nie 4. Paclitaxel, resp. cDDP + cetuximab
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Aplikáreň chemoterapie
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Všetci
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	nie
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ keď sa splní indikácia v rámci SPC
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • nie • •

Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
•	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup odborníka C

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	██████████
Názov organizácie	██████████
Pracovná pozícia	Primár ██████████
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou	1. Celkové prežívanie, kvalita života, bezpečnosť liečby 2. Štatisticky významné predĺženie prežívania pri zachovanej kvalite života 3. Áno

predmetného ochorenia na Slovensku?	
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Nevie, odhadujem do 200 2. Pre pacientov v zlom výkonnostnom stave, kedy nie je vhodná aktívna protinádorová liečba, je nevhodná aj imunoterapia. Podskupina pacientov s CPS viac ako 20 mala lepšie odpovede, je tu možná aj len monoterapia, ak nie je veľká nálož choroby
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Liek sa používa vo veľkom množstve rôznych onkologických diagnóz a štádií
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Klinické vyšetrenie lekárom ORL, zobrazovacie vyšetrenia danej lokality, prípadne iných oblastí v rámci určenia štádia (CT,MR, PET/CT), histologizácia 2. Chemoterapia na báze platiny +- biologická liečba cetuximab 3. Nie 4. Chemoterapia v rôznych schémach +-biologická liečba cetuximab
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Liečivo je indikované klinickým onkológom, podáva sa v špecializovaných priestoroch určených na podávanie protinádorovej liečby špecializovaným personálom, tzv. aplikárne v ambulantnom trakte
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	áno
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	nie
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ Splnenie indikačných kritérií podľa SPC daného lieku
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • •

Hlavná správa

Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:

- Priniesť pacientom na Slovensku modernú liečebnú možnosť, ktorá predlžuje prežívanie týchto pacientov, nezhoršuje kvalitu života a v určitom percente prináša až dlhodobé prežívanie na hranici kuratívnej efektivity
- Liek je bezpečný, dobre tolerovaný, máme skúsenosti z liečby pacientov s malígnym melanómom
- Možnosť podávať liečivo aj len ako monoterapiu s dobrým efektom v určitej podskupine

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	██████████
Názov organizácie	██████████
Pracovná pozícia	Primár ██████████
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. OS a PFS, ESMO MCBS 4 a 5
2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?	2. HR<0,7
3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	3. áno
A0023	
1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?	1. 100-200?

<p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>2. PD-L1 pozitivita, CPS nad 1, resp. nad 20</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Liečivo má t.č. iba v EÚ asi 13 (!) indikácií, off-label používanie v EÚ možno na TMB-high nádory, MSI-H tumor agnostic (FDA schválené) použitie</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cez rôznych špecialistov – buď ORL lekár ako lokálne pokročilé ochorenie, inop. recidíva alebo cez iných špecialistov, kt zachytia mts ochorenie – pľúca, hepar, kosti 2. Štandard je platina/5FU /cetuximab, prípadne: taxán / platina / cetuximab 3. ESMO a NCCN sú používané 4. V 2.línii taxánová terapia (eg. Paklitaxel weekly), keďže imunoterapia (nivolumab, pembrolizumab) nie je kategorizovaná v SR do 2.línie, v 3.línii, ak to stav pac. dovoľuje, tak metotrexát a i.
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Onkológ Buď počas hospitalizácie – kontinuálne 5-FU (D1-4) alebo ambulantne (Grasby pumpa na 4 dni) alebo pri taxán/platina/cetuximab – všetko ambulantne</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Imunoterapia nie je kategorizovaná v SR Cetuximab, vzhľadom na kožnú toxicitu, vyžaduje spolupracujúcich, motivovaných pacientov, (kt ju vedia a budú menežovať) Sú pacienti, kt nie sú vhodní na kombinovanú chemo pre rôzne komorbidity a pod.</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Implementácia liečiva výrazne zlepší prežívanie pacientov a je vítaná onkológmi, kt. liečia túto Dg.</p>
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>ONK</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Imunoterapia, (tu konkrétne pembrolizumab), je v SR kategorizovaná iba na minimum EMA schválených indikácií • Nie všetci pacienti sú vhodní na kombinovanú chemoterapiu a tak monoterapia pembrolizumabom je veľmi žiadúca -* tzv. „chemo-free“ approach

Hlavná správa
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hodnotené liečivo ma ESMO MCBS 4-5, tzn., má vysoký klinický prínos pre pacienta • Zlepšenie PFS a aj OS v štúdií f. III – e.g. update KEYNOTE na ASCO 2022 - https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.02508 a iné • Štandardná liečba podľa ESMO a NCCN guidelines • T.č. žiadna iná alternatívna okrem chemoterapie nie je možná pre pacientov nevhodných na chemo
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu, prosím, nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	██████████
Názov organizácie	NIE RAKOVINE, o.z.
Pracovná pozícia	██████████
Krátky opis organizácie	<p>Sme patientska aliancia NIE RAKOVINE, ktorá spája z</p> <ul style="list-style-type: none"> • Online poradňa • Bezplatná patientska linka: 0800 800 183 • Patientske poradne
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Ad hoc konzultácie pre pacientov na našich poradenských kanáloch
Život s ochorením	
<p>A0005, A0004, H0200</p> <p>Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>Je to veľmi stigmatizujúca diagnóza pacient sa takmer okamžite stáva sociálnym prípadom a čaká ho náročná liečba... Preto sa obracajú na nás ad hoc a veľmi zúfalí s obavami o život a pred veľkou stratou na kvalite života. Hľadajú u nás niekoho kto ich pochopí a pomôže s ich ťažkosťami.</p>

<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Nemáme veľa priamych skúseností s pacientami na tejto liečbe. Ale život každého pacienta sa po diagnostikovaní takého závažného ochorenia, akým je rakovina veľmi zmení. V prípade nádorov hlavy a krku je ochorenie často viditeľné, chirurgické zákroky môžu byť veľmi mutujúce, postihnutý môže byť vzhľad, príjem potravy či rečová schopnosť.</p> <p>Je potrebná pomoc a asistencia pri bežných životných úkonoch, to si však pacient v slovenských pomeroch nemôže dovoliť.</p> <p>Takmer okamžite po diagnostikovaní sa pacient s nádorom hlavy a krku stáva sociálne odkázaným.</p> <p>Pre liečbu musí odísť z práce, náklady na život neúmerne narastú príjem do domácnosti klesne. Pacienti doplácajú na liečbu dopravu a podporné záležitosti.</p> <p>Zároveň má pacient obavy, či bude je rodine na obtiaž, obracia sa na nás a s tým až 80 – 90% pacientov v štádiu po stanovení diagnózy (zdroj survey pacientski poradcovia NIE RAKOVINE)</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostika -vyčerenia fyzikálne, Zobrazovacie, bioptické, u rôznych špecialistov ORL, Neurológ, chirurg, patológ 2. Sú to nie týždne ale mesiace.
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<p>Nie sme natoľko oboznámení s cestou pacienta, aby sme si dovolili ísť do podrobnosti, ale predpokladáme, že pacient musí absolvovať množstvo vyšetrení u rôznych špecialistov, pričom dostupnosť niektorých špecializácií je na Slovensku nízka, časové hľadisko je rozhodujúci faktor, a zároveň chýbajú prepojenia na rýchlejšie zdieľanie výsledkov, diagnostik a pod</p> <p>Nakoľko lieky indikuje a stanovuje odborník, k tomu sa nevieme vyjadriť.</p>

<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Evidujeme frustráciu pacientov, nakoľko nemajú dostupnú žiadnu relevantnú inovatívnu liečbu v terapeutickú oblasť H&N, s ktorou sú v zahraničí pozitívne skúsenosti a dobré výsledky - pacienti v SR už dlho čakajú na moderné liečby H&N dostupné z úhrady zo zdravotného poistenia.</p> <p>Nakoľko dôvera v inovatívne lieky je podporená zahraničnými skúsenosťami a je u pacientov značná, evidujeme snahy pacientov získať nekategorizovanú liečbu rôznymi cestami, dokonca i cestou ekonomického zadlžovania rodín. To pretože u nás nie je uhrádzaná poisťovňou.</p> <p>Vznikajú veľké problémy z hľadiska pacientov, predstavujú neúnosnú finančnú záťaž rodín, kt. predávajú majetok organizujú finančné zbierky, aby získali financie na liečivá, ktoré majú dobré terapeutické výsledky, čo vďaka, medzinárodným partnershipom so sesterskými pac org., nie je tajomstvom.</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Ako pri každej onkologickej diagnóze najmä v metastatickom štádiu ochorenia, cieľom je žiť čo najdlhší život pri čo najvyššej zachovanej kvalite.</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Popísať vplyv predmetného liečiva na život pacienta s nádornou hlavou a krku nevieme, nakoľko si nie sme vedomí, že by s nim v SR v tejto indikácii existovala širšia skúsenosť.</p> <p>Môžeme zdieľať skúsenosti z liečby týmto liečivom u metastatického melanómu, alebo karcinómu pľúc...</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	<p>Každá liečba má svoje riziká a pritom aj každý pacient zvláda liečbu inak.</p> <p>Vo všeobecnosti je chemoterapia náročná, každý pacient je si vedomý, že onkologická liečba má svoje riziká. Pacienti už poznajú rozdiely rizík medzi liečbami a uchádzajú sa o tie menej mutujúce.</p> <p>Onkologický pacient, ako riziko vníma najmä zníženie kvality života a výkonnosti, zníženie schopnosti prijímať potravu a stratu sebestačnosti a finančnej nezávislosti. Ak je však pacient dobre informovaný o rizikách a benefitoch jeho postoj k liečbe je adherentný.</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>Pacient, ktorý rozumie svojej liečbe má lepšiu adhérenciu a compliance.</p> <p>Pacientov v našich poradniach vedieme k tomu, aby rozumeli svojej liečbe poznali jej mechanizmus a jej účinky ako aj negatívne tak aj benefity a nebáli sa pýtať lekára.</p>

	Prípadne robíme prieskumy a na ich báze vydávame informačné materiály spolu s odborníkmi. Informovaný pacient zvláda a dodržiava liečbu lepšie
H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	Sú to nežiadúce faktory ktoré sú v rozpore s Chartou práv pacienta, výslovne ich menuje ako nežiadúce, ktoré nemajú limitovať prístup pacienta k liečbe – a to príslušnosť k štátu, národnosti, miestu bydliska, typu zariadenia a zdravotnej poisťovni. V SR žiaľ vnímame tieto faktory stále ako existujúce a výrazne limitujúce.
Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Popísať vplyv predmetného liečiva na život pacienta s H&N nevieme exaktne, nakoľko si nie sme vedomí, že by s nim v SR v tejto indikácii existovala širšia skúsenosť. Môžeme zdieľať skúsenosti z liečby predmetným liečivom u metastatického melanómu, alebo karcinómu pľúc a tam sa
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Súdiac podľa veľmi pozitívnych skúseností z liečby predmetným liečivom u metastatického melanómu, alebo karcinómu pľúc, zmeny sú zásadné – pacient je popri liečbe v dobrej kondícii, stále môže pracovať, stráť sa o rodinu a žiť sebestačný život v kvalite, ktorá je neporovnateľná so staršími chemoterapiami. Pacient sa nestáva sociálne odkázaným a nepotrebuje ani asistenciu a opatrovateľov.
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	Popísať vplyv predmetného liečiva na život príbuzných a opatrovateľov pacienta s nádormi hlavy a krku nevieme, nakoľko si nie sme vedomí, že by s nim v SR v tejto indikácii existovala širšia skúsenosť. Môžeme zdieľať skúsenosti z liečby týmto liečivom u metastatického melanómu, alebo karcinómu pľúc, kde pacienti aj počas liečby pokračujú v dobrej kvalite života a nemusia prísť o sebestačnosť samoobslužnosť a prerušiť práceschopnosť
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	Chceme upozorniť, že v karcinómoch hlavy a krku dlhšie pacientom vstup liečiva uvedených parametrov do systému a je pacientmi veľmi očakávaný. Predmetné liečivo je súčasťou aktuálnych liečebných giudelines odborných spoločností. Slovenský pacient nemá byť diskriminovaný v prístupe ani k inovatívnej liečbe nádorov hlavy a krku. Odporúčame liek schváliť do kategorizácie. Ďakujeme.
Hlavná správa	
Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.	
<ul style="list-style-type: none"> • Život každého pacienta sa po diagnostikovaní takého závažného ochorenia, akým je rakovina hlavy a krku sa veľmi zmení. V prípade nádorov hlavy a krku je ochorenie veľmi často viditeľné, chirurgické zákroky môžu byť 	

veľmi mutilujúce, postihnutý môže byť vzhľad, príjem potravy či rečová schopnosť. Je potrebná pomoc a asistancia pri bežných životných úkonoch, to si však pacient v slovenských pomeroch nemôže dovoliť.

- Takmer okamžite po diagnostikovaní sa pacient s nádorom hlavy a krku stáva sociálne odkázaným. Pre liečbu musí odísť z práce, náklady na život neúmerne narastú, príjem do domácnosti klesne. Pacienti doplácajú na liečbu, dopravu a podporné lieky. Zároveň má pacient obavy, či bude rodine na obtiaž, obracia sa na nás s tým až vyše 80 – 90% pacientov v štádiu po stanovení diagnózy
- Onkologický pacient, ako riziko vníma najmä zníženie kvality života a výkonnosti, zníženie schopnosti prijímať potravu a stratu sebestačnosti a finančnej nezávislosti. Ak je však pacient dobre informovaný o rizikách a benefitoch jeho postoj k liečbe je lepší.
- Súdiac podľa veľmi pozitívnych skúseností z liečby predmetným liečivom u metastatického melanómu, alebo karcinómu pľúc, zmeny v prospech pacienta na inovatívnej a starej liečbe sú zásadné – pacient je popri liečbe v dobrej kondícii, stále môže pracovať, starať sa o rodinu a žiť sebestačný život v kvalite, ktorá je neporovnateľná so staršími chemoterapiami. Pacient sa nestáva sociálne odkázaným a nepotrebuje ani asistenciu a opatrovať
- Lečovo odporúčame schváliť do kategorizácie aj z pohľadu patientskej organizácie do kategorizácie. Ďakujeme za pochopenie.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia lieku Keytruda v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z a 2 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie (Tabuľka 46, Tabuľka 47, Tabuľka 48, Tabuľka 49). Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 46: Výzva na opravu č. 1 - komunikácia s DR

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia Výzvy: 07.02.2023	Dátum odpovede: 9.3.2023	
Doplniť najaktuálnejšie dáta zo štúdie KEYNOTE-048 a na základe týchto údajov porovnať účinnosť lieku Keytruda voči komparátorom. Údaje je potrebné aplikovať v ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti.	DR do priamych intervenčných ramien doplnil požadované najnovšie dáta (z 5-ročného sledovania), aktualizoval hraničný bod pre aplikáciu priamych údajov a aktualizoval výber parametrickej funkcie do konca časového horizontu pre OS aj PFS. DR predložil aktualizovanú NMA, ktorá zahŕňa dáta z 5-ročného sledovania zo štúdie KEYNOTE-048. Výsledky aktualizovanej NMA podľa DR nepreukázali značné rozdiely v porovnaní s výsledkami pôvodnej NMA, vstupné údaje frakčného	Odpoveď pre nedodanie nových vstupných údajov frakčného polynómu neakceptujeme. NIHO predpokladá, že zapracovanie najnovších dát môže vo veľkej miere ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti. DR sme vyzvali na zapracovanie najnovších dát z NMA vo Výzve č. 2.

	polynomického modelu DR v modeli neaktualizoval.	
Doplniť a predložiť najaktuálnejšie údaje o bezpečnosti liečby, údaje je potrebné aplikovať v ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti.	DR predložil dokument, ktorý vysvetľuje pôvod a prepočítanie údajov bezpečnosti použitých v modeli. DR údaje aktualizoval v modeli dodanom po výzve č. 1.	Odpoveď akceptujeme.

Tabuľka 47: Výzva na opravu č. 2 - komunikácia s DR

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia Výzvy: 23.03.2023	Dátum odpovede: 17.4.2023	
V ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti aplikovať najnovšie dáta z nepriameho porovnania pembrolizumabu voči komparátorom s ktorými nebolo realizované priame porovnanie v štúdiu KEYNOTE-048. Požadujeme, aby DR aktualizoval vstupné parametre frakčného polynómu na základe najnovších dát.	DR potrebné údaje zapracoval. DR zároveň uviedol, že podľa jeho názoru nebolo zapracovanie potrebné, keďže výsledok nepreukázal signifikantný dopad na výšku nákladovo efektívnej úhrady.	Odpoveď akceptujeme. K tvrdeniu DR, že rozdiely aktualizovanej NMA oproti pôvodne dodanej NMA sú nesignifikantné a nie je potrebné ich zapracovanie do modelu dodávame, že rozdiel vo výsledku ICUR v modeli dodanom po Výzve č. 2 oproti modelu dodanom po Výzve č.1 predstavuje zvýšenie ICUR PEMO voči PT o 10,2-tisíc € a zvýšenie ICUR PECH voči PT o 8,9-tisíc €, čo považujeme za značné.

Tabuľka 48: Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia elektronickou poštou)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 7.3.2023	Dátum odpovede: 15.3.2023	
Priložiť plnú verziu dokumentu podľa citácie č. 7 a č. 26 (zrejme ten istý dokument) „Ondrušová, M., Kyseliová A. : Manažment liečby a nákladovosť u dospelých pacientov so zhubným nádorom hlavy a krku. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia č. 05042022459, www.pharmin.sk, 2022.”	DR priložil daný dokument. V oboch prípadoch sa DR odkazoval na ten istý dokument.	Odpoveď akceptujeme.
Vysvetlenie, z čoho vychádza zastúpenie pacientov v následnej liečbe (druhej línii) pre pembrolizumab v kombinácii a pre pembrolizumab v monoterapii (vo farmako-ekonomickom rozbere tabuľky 16 a 17). Prečo v prípade následnej liečby po pembrolizumabe v kombinácii chýba liečebný režim druhej línii platina + cetuximab + paclitaxel?	DR predložil vyjadrenie odborníkov zo Slovenskej kooperatívnej skupiny pre nádory hlavy a krku. Odborníci sa stotožnili so zastúpením druhej línii liečby po monoterapii PEM. Odborníci otázku v prieskume, z ktorého DR vychádzal, vnímali iba v kontexte pacientov, ktorí boli liečení v prvej línii monoterapiou PEM. DR pod označením „predliečení PEM“ vnímal celú skupinu pacientov, na základe čoho odvodil zastúpenie druhej línii liečby pre pacientov predliečených PEM v monoterapii aj v kombinovanej terapii. V prípade druhej línii po kombinovanej terapii PEM (+ PT + 5-FU) odborníci vysvetlili, že pre toxicitu PT nie je možné jej opakované použitie v nasledujúcej línii liečby.	Akceptujeme vysvetlenie DR. DR síce uviedol, že došlo v chybe v zastúpení následnej liečby po kombinovanej terapii PEM, ale nenavrhol opravu. Zastúpenie následnej liečby sme diskutovali v časti 5.2.6. Náklady.

<p>Vysvetlenie, z čoho vychádza trvanie následnej liečby (druhej línie) pre jednotlivé intervencie. V modeli sú uvedené dĺžky trvania, ale chýba zdroj týchto údajov.</p>	<p>DR odpovedal, že trvanie následnej línie liečby vychádza zo štúdie KEYNOTE-048. DR predložil dokumenty potvrdzujúce toto tvrdenie.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>Pri výpočte utilít bol použitý fixný lineárny regresný model. Vo farmako-ekonomických modeloch sa štandardne používajú stredné hodnoty utilít. V tomto prípade by zvolenie stredných hodnôt viedlo k navýšeniu ICUR. Žiadame preto bližšie odôvodnenie, prečo bol pri výpočte utilít preferovaný lineárny regresný model oproti odhadu stredných hodnôt.</p>	<p>DR uviedol, že použitím fixného lineárneho regresného modelu sa má zachytiť vplyv relevantných premenných na utility a upraviť zároveň potenciálne nerovnováhy medzi liečebnými ramenami.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>

Tabuľka 49: Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia elektronickou poštou)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 24.3.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 30.3.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
<p>Vysvetliť náklady na liečbu a zdravotnú starostlivosť podľa prieskumu „Ondrušová, M., Kyseliová A. : Manažment liečby a nákladovosť u dospelých pacientov so zhubným nádorom hlavy a krku. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia č. 05042022459, www.pharmin.sk, 2022.“ Vysvetliť, prečo sú v náklade pri prechode do stavu progresie započítané v rozpore s vysvetlením ambulantné návštevy aj hospitalizácia. vysvetlenie čo zahŕňa položka „SVLZ“. Vysvetliť nesúlad použitej sumy pre mesačný náklad v strave po progresii vo farmako-ekonomickom rozbere (1 298,83 €) s odvolaním sa na výsledky prieskumu (2 170,71 €). V prípade použitia sumy 2 170,71 € podľa prieskumu žiadame uviesť správne náklady jednotlivých položiek, ktoré spočítaním tvoria výslednú sumu.</p>	<p>DR v odpovedi dané položky vysvetlil a pri nesúlade v sume uviedol, že išlo o numerickú chybu. DR vysvetlil, že náklad na prechod do stavu progresie zahŕňa hospitalizáciu aj ambulantné návštevy z dôvodu, že pacient musí pred príjmom do ÚZS a po prepustení absolvovať vstupné a kontrolné vyšetrenia ambulantne.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>

9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 50: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu NMA, ktorá bola predložená DR

Study reference	NMA predložená DR [9]
RELEVANCE	
Is the population relevant?	Yes
Are any relevant interventions missing?	No
Are any relevant outcomes missing?	Yes
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes
CREDIBILITY	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	Yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	No
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	Yes
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	No
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	No
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	Not applicable
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	Partially
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Yes
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	Not applicable
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	Not applicable
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Yes
15. Are the individual study results reported?	Yes
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	Yes
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	No
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	Partially
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	Yes
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Yes
22. If yes, were steps taken to address these?	No